



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-14949007-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-14949007-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APRIL / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVONORGESTREL 0,100mg – ETINILESTRADIOL 0,020mg; aprobada por Certificado N° 45.685.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada APRIL / LEVONORGESTREL - ETINILESTRADIOL; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVONORGESTREL 0,100mg – ETINILESTRADIOL 0,020mg; el nuevo rótulo obrante en el documento IF-2024-47348793-APN-DERM#ANMAT, el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-47350406-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-47349373-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.685 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-14949007-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.21 12:20:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.21 12:20:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

APRIL®

LEVONORGESTREL 0,100 mg ETINILESTRADIOL 0,020 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA

Contenido: 21 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto anaranjado de APRIL® contiene:

Levonorgestrel 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

Excipientes: Betaciclodextrina, Cellactosa, Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Amarillo ocazo laca alumínica, Opadry YS-1 blanco, Opaglos AG-7350 c.s.

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45.685

LOTE:

VENCIMIENTO:

Para acceder a la última versión del Prospecto e Instructivo Paciente escanee el código:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo secundario - EX-2024-14949007- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:01:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:01:24 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

APRIL®

LEVONORGESTREL 0,100 mg ETINILESTRADIOL 0,020 mg

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto anaranjado de APRIL® contiene:

Levonorgestrel 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

Excipientes: Betaciclodextrina, Cellactosa, Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Amarillo ocaño laca aluminica, Opadry YS-1 blanco, Opaglos AG-7350 c.s.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el APRIL®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó APRIL® sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su tratamiento.

APRIL® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

NOMBRE COMERCIAL

APRIL®

NOMBRE GENÉRICO

Levonorgestrel 0,1mg/Etinilestradiol 0,02 mg (21 comprimidos activos)

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre APRIL®?

Cosas importantes que debe saber acerca de los anticonceptivos hormonales combinados (AOC):

- Son uno de los métodos anticonceptivos reversibles más fiables si se utilizan correctamente.
- Aumenta ligeramente el riesgo de sufrir un coágulo de sangre en las venas y arterias, especialmente en el primer año o cuando se reinicia el uso de un anticonceptivo hormonal combinado tras una pausa de 4 semanas o más.
- Esté alerta y consulte a su médico si cree que puede tener síntomas de un coágulo de sangre

2) ¿Qué es APRIL® y para que se utiliza?

APRIL® es un anticonceptivo hormonal oral combinado y se utiliza para prevenir el embarazo.

Cada comprimido de color anaranjado contiene dos hormonas femeninas diferentes, levonorgestrel y etinilestradiol. Cada uno de los 21 comprimidos redondos de color anaranjado contiene 0,1 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar APRIL® y durante el tratamiento?

médico.

- ¿Quiénes no deben tomar APRIL®?

- Si tiene (o ha tenido en el pasado) un coágulo de sangre (trombosis) en un vaso sanguíneo de la pierna, en los pulmones (embolia) u otros órganos.
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S".
- Si tiene (o ha tenido en el pasado) un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular. - Si tiene (o ha tenido en el pasado) una enfermedad que pueda predecir un ataque cardíaco (p. ej., angina de pecho, que provoca un dolor intenso en el pecho) o un accidente cerebrovascular (p. ej., un pequeño accidente cerebro vascular transitorio sin efectos residuales).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) una determinada forma de migraña (con los denominados síntomas focales neurológicos).

- Si tiene una enfermedad que pudiera aumentar el riesgo de trombosis en las arterias. Estas advertencias se aplican en las siguientes situaciones:
 - Diabetes con daños en los vasos sanguíneos,
 - Presión arterial muy alta.
 - Concentraciones muy altas de grasa en sangre (colesterol o triglicéridos).
- Si padece predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante del lupus).
- Si tiene (o ha tenido) inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Si tiene o ha tenido en el pasado una enfermedad hepática y si su función hepática aún no es normal.
- Si padece o ha padecido un tumor en el hígado.
- Si tiene (o ha tenido) o si hay sospecha de cáncer de mama o cáncer en órganos genitales.
- Si tiene una hemorragia vaginal de causa desconocida.
- Si no tiene el periodo desde hace varios meses sin una causa conocida.

Si la mujer es alérgica al levonorgestrel, etinilestradiol o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Esta alergia se puede reconocer por la aparición de prurito, erupción cutánea o inflamación.- **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar APRIL®?**

Antes de empezar a tomar APRIL®, su médico le hará algunas preguntas sobre sus antecedentes médicos y sobre sus familiares cercanos. También medirá su presión arterial y, dependiendo de su situación personal, también puede efectuar otras pruebas. Estas se deben repetir al menos una vez al año durante el empleo de anticonceptivos orales combinados.

Antes de tomar APRIL®, dígame a su médico:

- Si un familiar cercano tiene o ha tenido cáncer de mama.
- Si tiene una enfermedad del hígado o de la vesícula biliar.
- Si sufre diabetes.
- Si tiene depresión.

- Si tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria).
- Si tiene SUH (síndrome urémico hemolítico), un trastorno de la sangre que provoca daños renales.
- Si tiene anemia drepanocítica (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos de la sangre).
- Si tiene epilepsia.
- Si tiene LES (lupus eritematoso sistémico, un trastorno del sistema inmunitario).
- Si tiene una enfermedad que haya aparecido por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de hormonas sexuales (por ej., pérdida de audición, porfiria [una enfermedad de la sangre], herpes gestacional [una erupción cutánea con vesículas que aparece durante el embarazo], corea de Sydenham [una enfermedad de los nervios en la cual se producen movimientos bruscos del cuerpo]).
- Si tiene o ha tenido alguna vez cloasma (manchas pigmentadas de color marrón dorado que se conocen como “manchas del
- embarazo”, en especial en la cara). Si así fuera, evite la exposición directa a la luz solar o a la luz ultravioleta.
- Si tiene angioedema hereditario, los productos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas de angioedema.

Existen varias situaciones en las que debe dejar de tomar APRIL® o en las cuales puede disminuir la eficacia de APRIL®. En estas situaciones, no debe mantener relaciones sexuales o, en caso contrario, debe adoptar otras precauciones anticonceptivas no hormonales, p. ej., usar un preservativo u otro método de barrera.

No utilice los métodos del ritmo o de la temperatura. Esos métodos son poco confiables, ya que APRIL® altera los cambios mensuales de la temperatura corporal y del moco cervical. Debe acudir inmediatamente al médico si nota síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, lengua o faringe, o dificultades para tragar, o si aparece urticaria con dificultad para respirar.

También informe a su médico si alguna de las situaciones descritas anteriormente aparece o se empeora.

Al igual que otros anticonceptivos hormonales, APRIL® no protege frente a la infección por el VIH (SIDA) o a cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.

El hábito de fumar aumenta el riesgo de efectos adversos cardiovasculares severos con el uso de anticonceptivos orales. Este riesgo aumenta con la edad y el alto consumo de cigarrillos (mayores de 35 años - 15 o más cigarrillos por día).

Asimismo, existen otras condiciones médicas en que este tipo de medicación no debe ser administrada, por lo tanto, no debe utilizar ningún anticonceptivo hormonal sin antes consultar con el médico.

APRIL® y trombosis

Trombosis venosa

El uso de cualquier píldora combinada, incluido APRIL®, aumenta el riesgo de la mujer de desarrollar una trombosis venosa (formación de un coágulo de sangre en un vaso) en comparación con una mujer que no tome ninguna píldora anticonceptiva.

El riesgo de trombosis venosa aumenta en las usuarias de píldoras combinadas:

- Con la edad,
- Si hay sobrepeso,
- Si alguno de sus familiares ha tenido un coágulo de sangre (trombosis) en la pierna, el pulmón u otro órgano a temprana edad,
- Si debe someterse a una operación (cirugía), un periodo de inmovilización prolongado o si ha sufrido un accidente grave. Es importante que comente con su médico que está usando APRIL®, ya que podría tener que interrumpir el tratamiento. Su médico le dirá cuando tiene que empezar a tomar APRIL® otra vez. Normalmente, será en un plazo de dos semanas tras su recuperación.

Trombosis arterial

El uso de píldoras combinadas se ha relacionado con el aumento del riesgo de trombosis arteriales (obstrucción de una arteria), por ejemplo, en los vasos sanguíneos del corazón (ataque cardíaco) o del cerebro (ictus).

El riesgo de trombosis arterial aumenta en las usuarias de píldoras combinadas:

- Si fuma. Se le aconseja firmemente que deje de fumar cuando use APRIL®, en especial si es mayor de 35 años.
- Si tiene concentraciones elevadas de grasa en su sangre (colesterol o triglicéridos).
- Si tiene sobrepeso.

- Si uno de sus familiares cercanos ha tenido un ataque cardiaco o un ictus a una edad temprana.
- Si tiene la presión arterial alta.
- Si tiene migrañas.
- Si tiene problemas de corazón (un trastorno valvular o una alteración del ritmo cardiaco).

Deje de tomar APRIL® y contacte inmediatamente con su médico si observa signos de posible trombosis, como:

- Dolor intenso o hinchazón de una de sus piernas
- Dolor intenso repentino en el pecho, que puede reflejarse hacia el brazo izquierdo
- Falta de aire de aparición repentina
- Tos repentina, sin una causa evidente
- Un dolor de cabeza inusual, intenso o de larga duración, o empeoramiento de una migraña
- Ceguera parcial o completa, o visión doble
- Dificultad o imposibilidad para hablar
- Vértigo o desvanecimiento
- Debilidad, sensación extraña o entumecimiento en cualquier parte del cuerpo

APRIL® y cáncer

Se han observado casos de cáncer de mama con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que toman píldoras anticonceptivas, pero se desconoce si se debe al tratamiento. Por ejemplo, pudiera ser que se detectasen más tumores en mujeres que toman píldoras combinadas porque son revisadas por su médico con mayor frecuencia. La aparición de tumores de mama ha sido gradualmente menor después de interrumpir el uso de los anticonceptivos hormonales combinados. Es importante

revisar periódicamente sus mamas, y deberá contactar con su médico si notara algún bulto.

En casos raros, se han descrito tumores benignos de hígado y casos aún más raros de tumores malignos de hígado en las usuarias de píldoras anticonceptivas. Contacte con su médico si nota un dolor abdominal intenso inusual.

Hemorragias entre periodos.

Durante los primeros meses en los que esté tomando APRIL, puede tener hemorragias inesperadas (hemorragias o sangrado fuera de la semana sin toma de comprimidos).

Si esta hemorragia dura más de unos meses, o si comienza después de algunos meses, se deben tener en cuenta posibles causas no hormonales y, por lo tanto, debe acudir a su médico para que éste tome medidas diagnósticas apropiadas para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

- ¿Puedo tomar APRIL®, con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo hierbas medicinales.

Además, comente con cualquier otro médico o dentista que le prescriba otros medicamentos (o con el farmacéutico que los dispense) que está usando APRIL®. Le podrán decir si necesita añadir otras medidas anticonceptivas (p. ej., preservativo) y, en ese caso, durante cuánto tiempo.

Es especialmente importante que informe a su médico si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- Tratamiento de la motilidad intestinal (por ejemplo, metoclopramida).
- Tratamiento de infecciones por el VIH (por ejemplo, ritonavir o nevirapina).
- Tratamiento de la tuberculosis (por ejemplo, rifampicina).
- Tratamiento de infecciones fúngicas (griseofulvina, antifúngicos azoles, p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol).
- Tratamiento de infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej., claritromicina, eritromicina).
- Tratamiento de ciertas enfermedades cardíacas y de la presión arterial alta (bloqueadores del canal del calcio, p. ej., verapamilo, diltiazem).
- Tratamiento de la artritis y artrosis (etoricoxib).
- Algunos antiepilépticos (topiramato, barbitúricos (fenobarbital), fenitoína, carbamazepina, primidona, oxcarbazepina, felbamato).
- Jugo de pomelo.

- Preparaciones a base de plantas medicinales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

No utilice APRIL® si padece hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ya que estos medicamentos pueden causar aumentos en los parámetros que miden la función hepática en sangre (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de empezar el tratamiento con estos medicamentos.

APRIL® se puede reiniciar aproximadamente 2 semanas después de completar este tratamiento.

El antibiótico troleandomicina puede aumentar el riesgo de retención de bilis si se toma junto con los anticonceptivos orales combinados.

4) ¿Cómo debo tomar APRIL®?

Siga exactamente las indicaciones de administración realizadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente.

Cada blíster contiene 21 comprimidos, cada uno marcado con un día de la semana. Tome un comprimido de APRIL® cada día, si es necesario con una pequeña cantidad de agua. Debe empezar por tomar el comprimido marcado con el día de la semana correcto (p. ej., LUN para el lunes) cada día, más o menos a la misma hora. Siga la dirección de las flechas del blíster.

Una vez que haya tomado los 21 comprimidos, no tome más comprimidos durante los 7 días siguientes. Durante esos 7 días sin comprimidos (lo que se conoce como interrupción o semana sin tratamiento) deberá comenzar la hemorragia. Es la denominada “hemorragia por privación” y comienza en el 2º o 3er día de la semana. En el 8º día después de tomar el último comprimido de APRIL® (es decir, después de la semana de siete días sin tratamiento), comience a tomar el siguiente blíster, aunque la hemorragia no se haya detenido. Esto significa que debe comenzar el blíster siguiente el mismo día de la semana y la hemorragia por privación debe aparecer los mismos días cada mes.

Si utiliza APRIL® de esta forma, también estará protegida frente al embarazo durante los 7 días que no esté tomando los comprimidos.

Cuándo puede comenzar con el primer blíster:

- Si no ha usado un anticonceptivo hormonal en el mes anterior, comience a tomar APRIL® el primer día del ciclo (que es el primer día de su menstruación).

Si comienza a tomar APRIL® en el primer día de su menstruación, se está protegiendo inmediatamente frente a un embarazo. También puede comenzar en los días 2 a 5 del ciclo, pero, *en ese caso, debe utilizar adicionalmente medidas* extra de protección, como un preservativo, durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado (un anticonceptivo oral, anillo vaginal o parche transdérmico).

Puede comenzar a tomar APRIL® el día siguiente de tomar del último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado que estaba tomando previamente (o después de retirar el anillo o el parche), pero, como muy tarde, al día siguiente de la pausa habitual sin comprimidos (sin anillo o sin parche) o del último comprimido de placebo (sin hormonas) del anticonceptivo hormonal oral previo. Esto significa que, como muy tarde, se debe comenzar el tratamiento con APRIL® el mismo día que debería iniciar un nuevo envase del anticonceptivo hormonal oral previo, anillo vaginal o parche transdérmico.

- Cambio desde un método que contenga sólo progestágeno (píldora o inyección de progestágenos, implante o DIU liberadores de progestágenos). Puede cambiar cualquier día desde la píldora que contiene sólo progestágenos (si usaba un implante o DIU, en el día de su retirada, y si recibía el progestágeno por vía inyectable, en la fecha en la que correspondería la siguiente inyección), pero en todos los casos debe utilizar medidas adicionales de protección (p.ej., un preservativo) durante los primeros 7 días en los que tome APRIL®.
- Tras un aborto en el primer trimestre. Puede empezar a tomar APRIL® inmediatamente. Cuando lo haga así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales. Pida consejo a su médico.
- Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre. No debe empezar a tomar APRIL® antes de los 21 a 28 días después del parto o después de un aborto en el segundo trimestre de embarazo, ya que se aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos. Si lo hace más tarde, debe utilizar un método de barrera adicional (p. ej., un preservativo) durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo

antes de comenzar a tomar APRIL® o bien debe esperar a tener su primera hemorragia menstrual.

Consulte con su médico si no está segura de cuándo empezar.

-¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis.

Si toma varios comprimidos de una vez puede tener síntomas de náuseas y vómitos. Las niñas pequeñas pueden tener hemorragia vaginal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

¿Qué debo hacer si olvido tomar APRIL®

Si hace **menos de 12 horas del olvido** del comprimido, la acción anticonceptiva no se altera. Debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde y después seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día). En este caso no es necesario que tome ninguna medida anticonceptiva adicional.

Si hace **más de 12 horas** del olvido del comprimido, la acción anticonceptiva puede disminuir. Cuantos más comprimidos se olvide de tomar, mayor es el riesgo de que se reduzca la protección frente al embarazo. El riesgo de protección incompleta frente al embarazo es mayor si se olvida de tomar un comprimido al comienzo o al final de un blíster.

La pauta por seguir en caso de olvido se rige por dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos más de 7 días.
2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, y siguiendo las indicaciones anteriores, en la práctica diaria puede aconsejarse lo siguiente:

- **Más de 1 comprimido olvidado del mismo blíster:** Consulte con su médico.

- **Un comprimido olvidado en la semana 1 (día 1 a 7):** Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Tome después los comprimidos a la hora habitual y tome precauciones adicionales en los siguientes 7 días, por ejemplo, un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en la semana anterior al olvido o si se olvida de comenzar un nuevo blíster después del periodo sin comprimidos, hay riesgo de embarazo. En ese caso, consulte con su médico.

- **Un comprimido olvidado en la semana 2 (día 8 a 14):** Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Siga tomando los comprimidos a la hora habitual. Si ha olvidado más de 1 comprimido, debe tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los siguientes 7 días.

- **Un comprimido olvidado en la semana 3 (día 15 a 21):** El riesgo de reducción de la eficacia es inminente debido a la proximidad de la semana de descanso. No obstante, ajustando el programa de toma de comprimidos aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por tanto, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer olvido haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de las dos opciones que se indican a continuación y ha de adoptar precauciones anticonceptivas adicionales en los 7 días siguientes:

1. Tome el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si esto significa que tiene que tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después siga tomando los comprimidos a la hora habitual. En lugar del periodo sin comprimidos, empiece directamente el siguiente blíster. Lo más probable es que tenga una menstruación (hemorragia por privación) al terminar el segundo blíster, pero también puede tener manchado o hemorragia intermenstrual mientras toma el segundo blíster.

2. También puede dejar de tomar los comprimidos del blíster actual e ir directamente al periodo sin comprimidos de 7 días (anote el día en que se le olvidó tomar el comprimido). En este caso, debe completar un intervalo de hasta 7 días sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego empezar con el siguiente blíster. Si desea comenzar un nuevo blíster en un día concreto, acorte el periodo sin comprimidos a menos de 7 días.

Si se olvidó de tomar alguno de los comprimidos de un blíster y no tiene hemorragia en el primer periodo sin comprimidos, debe considerar la posibilidad de que se haya

quedado embarazada. Debe contactar con su médico antes de continuar con el blíster siguiente

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener APRIL®?

Los efectos adversos más frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres) son:

- cambios de humor, incluyendo depresión,
- cefaleas,
- náuseas, dolor abdominal,
- dolor mamario, tensión mamaria,
- aumento de peso.
- erupción cutánea

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres):

- retención de líquidos o edemas.
- disminución de la libido (deseo sexual).
- migraña.
- vómitos, diarrea.
- urticaria (picazón).
- aumento del tamaño mamario.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 mujeres):

- hipersensibilidad
- aumento de la libido,
- irritación ocular con el uso de lentes de contacto.
- pérdida de peso
- secreción mamaria
- flujo vaginal
- eritema nodoso (nódulos en las piernas)
- eritema multiforme (lesiones cutáneas)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, a farmacovigilancia@gador.com o al teléfono 0800-220-2273.

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6) ¿Cómo debo conservar APRIL®?

No conservar a temperatura superior a 30°C.

7) Información adicional

Los comprimidos de APRIL® contienen lactosa. No contienen gluten.

8) Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de APRIL®, para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o

llame a ANMAT responde 0800-333-1234”

IMPORTANTE

Su médico le ha prescrito APRIL® específicamente a Ud. Por lo tanto, no le recomiende este medicamento a otra persona, aun cuando esté en circunstancias semejantes. ESTE PRODUCTO NO PROTEGE DEL SIDA. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

PRESENTACIÓN

Envase calendario (Memoripack®) con 21 comprimidos recubiertos. Este producto no debe ser fraccionado ya que su acción terapéutica se basa en un tratamiento completo de 21 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45.685

Fecha de última revisión:

Para acceder a la última versión del Prospecto e Instructivo Paciente escanee el código:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente - EX-2024-14949007- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:01:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:01:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO MÉDICO

APRIL®

LEVONORGESTREL 0,100 mg

ETINILESTRADIOL 0,020 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto anaranjado de APRIL® contiene:

Levonorgestrel..... 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

Excipientes: Betaciclodextrina, Cellactosa, Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Amarillo ocaolaca alumínica, Opadry YS-1 blanco, Opaglos AG-7350 c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonceptivo estro-progestacional monofásico.

Código ATC G03AA07

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El efecto sinérgico del uso combinado de estrógenos y progestágenos desde el comienzo del ciclo ovárico inhibe la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Este mecanismo interfiere con el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal y con la secreción de gonadotrofinas. Específicamente los progestágenos inhiben la liberación de hormona luteinizante

(LH), necesaria para la ovulación y los estrógenos inhiben la liberación de hormona folículoestimulante (FSH). Como resultado de estos cambios, generalmente se inhibe la ovulación. Otros efectos incluyen el retraso madurativo del endometrio y la inhibición de la licuefacción del moco cervical que se produce durante el período ovulatorio.

APRIL® genera efectos que se asemejan al ciclo hormonal fisiológico, permitiendo un mejor control del ciclo. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen el método anticonceptivo reversible más efectivo que se conoce.

Farmacocinética

Tanto el levonorgestrel como el etinilestradiol se absorben en forma rápida y completa luego de su administración por vía oral.

El levonorgestrel es el (-) isómero del norgestrel. Su biodisponibilidad es completa debido que no sufre el efecto inactivador de primer paso hepático. La ligadura proteica es elevada (95%), especialmente a la albúmina y a la globulina ligadora de hormonas sexuales, siendo sus porcentajes dependientes de la relación entre los componentes progestacional y estrogénico. Se metaboliza en el hígado y se elimina, al igual que sus metabolitos, principalmente con la orina (40-68%) y con las heces (16-48%). La vida media de eliminación del levonorgestrel en estado estacionario es de 36 ± 13 horas.

El etinilestradiol sufre un efecto inactivador de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, siendo la biodisponibilidad aproximadamente entre 38 y 48 %. Es metabolizado en el hígado por enzimas del complejo enzimático del citocromo P450, se elimina con la orina y las heces como conjugados glucurónidos y sulfatos alcanzando posteriormente, la circulación enterohepática. La vida media de eliminación es de $18 \pm 4,7$ horas.

POSOLOGÍA-- MODO DE ADMINISTRACIÓN Los comprimidos se deben tomar vía oral. Iniciar el tratamiento el primer día del ciclo menstrual, considerando el primer día de la menstruación como el primero del ciclo. Comenzar con el comprimido correspondiente al día de la semana de la toma, continuar con un comprimido todos los días, respetando el orden indicado en el envase calendario hasta finalizar los 21 comprimidos. Luego se debe dejar un intervalo de 7 días sin tratamiento y recomenzarlo al octavo día con un nuevo envase, procediendo nuevamente en la forma antes indicada. De esta manera se comenzará cada nuevo envase el mismo día de la semana en que se inició el anterior.

Es preferible ingerir los comprimidos aproximadamente a la misma hora, por ello se aconseja hacerlo rutinariamente después de la cena o al acostarse.

El sangrado por supresión, semejante a una menstruación normal, se presenta habitualmente 2 a 4 días después de haber ingerido el último comprimido.

El nuevo ciclo de tratamiento se debe iniciar independientemente de que el sangrado continúe o haya cesado. Si excepcionalmente el sangrado no se presenta durante los 7 días de descanso, el nuevo ciclo de tratamiento debe iniciarse tal como si hubiera ocurrido, cerciorándose previamente por medio de algún método de diagnóstico sensible la ausencia de un embarazo. Si se presenta una hemorragia leve durante el período en que se ingieren los comprimidos, el tratamiento no debe ser interrumpido, puesto que estas pérdidas en general cesan espontáneamente y pueden ocurrir normalmente en los primeros ciclos de tratamiento. Si ellas fueran abundantes y semejantes a una menstruación normal, la conducta a seguir la indicará el médico tratante.

Cómo iniciar la toma de April®

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual).

Se permite comenzar en los días 2 a 5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar un método de barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.

- Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar April® preferiblemente al día siguiente de tomar el último comprimido con hormonas de su AOC previo, pero como muy tarde el día siguiente al intervalo sin comprimidos o del último comprimido de placebo de su AOC previo.

En caso de que se haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar a tomar April® preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche, pero a más tardar cuando se deba realizar la siguiente aplicación.

- Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (mini-píldora, inyección, implante) o sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágenos

La mujer puede cambiar a los comprimidos de April® cualquier día de la toma de la mini-píldora (en caso de un implante o de un SIU, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable,

cuando corresponda la siguiente inyección) pero se debe aconsejar en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre

Los comprimidos se pueden empezar a tomar inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva adicional.

- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar los comprimidos entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos. Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe descartar que se haya producido un embarazo antes de comenzar a tomar de nuevo el AOC o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

Olvido de comprimidos:

Ante el olvido de la toma de un comprimido en el horario habitual, el mismo deberá ingerirse dentro de las próximas 12 horas; si el lapso fuera mayor deberán tomarse juntos el comprimido omitido y el correspondiente al día y continuar después con el esquema indicado.

La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días consecutivos
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo–hipófisis–ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

- Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a la hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más cerca estén del período de 7 días de descanso sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a la hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Si la mujer no ha tomado correctamente los comprimidos o si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del período de 7 días de descanso sin comprimidos.

No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesita adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le debe aconsejar que siga la primera de estas dos opciones y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez.

Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a la hora habitual. El siguiente blíster se debe empezar inmediatamente después de finalizar el blíster actual, es decir, sin interrupción alguna entre los dos blísteres.

Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final de la toma de los comprimidos del segundo blíster, pero se puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. A continuación, debe seguir un período de descanso sin comprimidos de 7 días, incluidos los días en que olvidó los comprimidos, y continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer período normal de descanso sin comprimidos se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de vómitos o diarrea importante, la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deben adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

Si aparecen vómitos o diarrea intensa en las 3 o 4 horas siguientes a la toma de un comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido en cuanto sea posible. Si han transcurrido más de 12 horas, la mujer debe seguir las recomendaciones indicadas en esta sección en "Olvido de comprimidos". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales de otro blíster.

Cómo cambiar el primer día de un periodo o cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, se debe comenzar un nuevo blíster inmediatamente después de terminar el blíster actual, sin hacer una pausa. Esta pauta se puede prolongar mientras se desee, hasta el final de los comprimidos del segundo envase. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intermenstrual o manchado. Posteriormente, se reanuda la toma habitual de April® después de la pausa habitual de 7 días sin comprimidos.

Si la mujer desea cambiar la fecha de inicio de su periodo a otro día de la semana, puede acortar la siguiente pausa sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más breve sea la pausa, mayor es el riesgo de que no haya hemorragia por privación y que aparezca una hemorragia intermenstrual o manchado con el segundo blíster (igual que sucede cuando se retrasa un periodo).

CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos hormonales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento. Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p.ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
 - Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p.ej., infarto de miocardio) o afección prodrómica (p.ej., angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p.ej., accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares,
 - Hipertensión grave,
 - Dislipoproteinemia intensa.
- .
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de cáncer de mama.
- Diagnóstico, presunción o antecedentes de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Sangrado vaginal anormal de causa no diagnosticada.
- Ictericia colestásica del embarazo o antecedentes de ictericia con el uso de anticonceptivos orales.

- Disfunción hepática o enfermedad hepática activa. Trastornos graves de la función hepática.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benigno o maligno)
- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave (existente o antecedentes).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (*ver interacciones medicamentosas*).

ADVERTENCIAS

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con April®, se debe realizar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las advertencias.

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de experimentar efectos secundarios cardiovasculares graves asociados con el uso de anticonceptivos orales. Dicho riesgo aumenta con la edad y con el consumo elevado de cigarrillos (15 o más cigarrillos por día) y es mayor en las mujeres de más de 35 años de edad. Se debe advertir muy seriamente a las mujeres que usan anticonceptivos orales que no deben fumar.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

El uso de anticonceptivos orales se asocia con un aumento en el riesgo de varios trastornos graves, incluyendo eventos trombóticos y tromboembólicos venosos y arteriales (como infarto de miocardio, tromboembolismo y accidente cerebrovascular), neoplasia hepática, enfermedades de la vesícula biliar e hipertensión arterial. El riesgo de morbilidad grave o de mortalidad es muy bajo en mujeres sanas sin factores predisponentes, pero aumenta significativamente en presencia de otros factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, cirugía o trauma con un mayor riesgo de trombosis, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes mellitus. Es importante advertir a la mujer sobre la información de trombosis arterial y venosa, incluido el riesgo de April® en comparación con otros AOC, los síntomas de TEV y TEA, que conoce los factores de riesgo y conoce qué hacer en el caso de sospecha de trombosis.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AOC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. La decisión de utilizar April® se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende

- el riesgo de TEV con April®,
- cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo,
- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.

También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AOC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AOC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene levonorgestrel, unas 61 mujeres presentarán TEV en un año.

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver Tabla 1)

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV

Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
---	---

<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si</p>
--	--

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AOC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna,
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar,
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificada,
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis,
- dolor torácico agudo,
- aturdimiento intenso o mareo,
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p.ej., “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p.ej., infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

En estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AOCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). April® está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AOC.

Tabla 2: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AOC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC.

Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo,
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación,
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender,
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos,
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida,
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón,
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago,
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo,
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo,
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento,
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Trastornos tromboembólicos y otras alteraciones vasculares

a. Infarto de miocardio

Se ha atribuido un aumento en el riesgo de infarto de miocardio al uso de los anticonceptivos orales. Este riesgo involucra principalmente a las mujeres que fuman o tienen otros factores de riesgo subyacentes para enfermedad arterial coronaria, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes mellitus. El riesgo relativo de ataque cardíaco en las usuarias actuales de anticonceptivos orales es de 2 a 6. El riesgo es muy bajo en mujeres menores de 30 años de edad. Se ha demostrado que el consumo de cigarrillos sumado al uso de anticonceptivos orales contribuye en forma sustancial a la incidencia de infarto de miocardio en mujeres mayores de 35 años de edad, siendo el tabaquismo la causa de la mayoría del exceso de casos. Las tasas de mortalidad asociadas con enfermedades del sistema circulatorio en usuarias de anticonceptivos orales han aumentado sustancialmente en las fumadoras mayores de 35 años de edad y en las no fumadoras mayores de 40 años de edad. (Los anticonceptivos orales pueden agravar los efectos de algunos factores de riesgo bien conocidos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la edad y la obesidad. En particular, algunos progestágenos disminuyen el colesterol HDL y provocan intolerancia a la glucosa, mientras que los estrógenos pueden generar un estado de hiperinsulinismo. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan la presión arterial. Efectos similares sobre los factores de riesgo se han asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca. Los anticonceptivos orales deben ser usados con precaución en mujeres que presenten factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

b. Tromboembolismo

Se ha comprobado que existe un aumento en el riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas asociado con el uso de anticonceptivos orales. Los estudios de casos y controles indican que el riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos orales comparado con el de no usuarias es de 3 para el primer episodio de trombosis venosa superficial, de 4 a 11 para trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, y de 1,5 a 6 en mujeres con factores predisponentes para enfermedad tromboembólica venosa. Los estudios de cohortes sugieren que el riesgo relativo es algo menor, de aproximadamente 3 para casos nuevos y de 4,5 para casos nuevos que requieran hospitalización. La incidencia aproximada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en usuarias de dosis bajas (<50 mcg de etinilestradiol) de anticonceptivos orales combinados es de hasta 4 por cada

10.000 mujeres/año comparado con 0,5-3 por 10.000 mujeres-año para las no usuarias. Sin embargo, la incidencia es menor que la asociada con el embarazo (6 por 10.000 mujeres-año). El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El tromboembolismo venoso puede ser fatal. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales no está relacionado con la duración del uso y desaparece una vez suspendido el tratamiento.

El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que tienen factores predisponentes es el doble del que se observa en mujeres que no presentan condiciones predisponentes. Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran la obesidad, cirugía o traumatismo, parto reciente o aborto en el segundo trimestre, inmovilización prolongada, edad avanzada. Se ha informado un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas con el uso de anticonceptivos orales. Siempre que sea posible, el tratamiento con anticonceptivos orales debe ser interrumpido al menos cuatro semanas antes y hasta dos semanas después de una cirugía programada en el caso de intervenciones quirúrgicas asociadas con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, y también debe suspenderse el uso durante y después de una inmovilización prolongada. Dado que el puerperio inmediato también se asocia con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, se debe esperar como mínimo cuatro a seis semanas después del parto antes de iniciar la toma de anticonceptivos orales combinados, y una vez transcurrido ese plazo sólo pueden utilizarlos las mujeres que hayan decidido no amamantar.

c. Enfermedades cerebrovasculares

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan tanto el riesgo relativo como el riesgo atribuible de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque en general el riesgo es mayor en mujeres de más de 35 años de edad, hipertensas, que también fuman. Se observó que la hipertensión es un factor de riesgo para ambos tipos de accidente cerebrovascular, tanto en usuarias como en no usuarias, mientras que el consumo de cigarrillos contribuye a aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Un estudio de gran tamaño ha demostrado que el riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares trombóticos se encuentra en un rango de 3 en usuarias normotensas a 14 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular hemorrágico informado fue de 1,2 en no fumadoras usuarias de anticonceptivos orales, de 2,6 en no fumadoras

no usuarias, de 7,6 en fumadoras usuarias, de 1,8 en usuarias normotensas y de 25,7 en usuarias con hipertensión severa. El riesgo atribuible también es mayor en mujeres de edad más avanzada. Los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres con factores de riesgo subyacentes, como ciertas trombofilias hereditarias o adquiridas, hiperlipidemia y obesidad. Las mujeres con migraña (especialmente migraña con aura) que toman anticonceptivos orales combinados pueden tener un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular.

g. Riesgo de enfermedades vasculares relacionado con la dosis del anticonceptivo oral

Se ha observado una asociación positiva entre la cantidad de estrógeno y de progestágeno en los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedades vasculares. Se ha informado un descenso en los niveles séricos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el uso de varios agentes progestacionales. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad en suero se ha asociado con un aumento en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Dado que los estrógenos aumentan el colesterol HDL, el efecto neto de un anticonceptivo oral depende del equilibrio alcanzado entre las dosis de estrógeno y progestágeno y de la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno usado en el anticonceptivo. La cantidad de ambas hormonas debe ser tenida en cuenta al momento de elegir un anticonceptivo oral. Los principios de la buena práctica terapéutica recomiendan minimizar la exposición a estrógenos y a progestágenos. Para cualquier combinación de estrógeno/progestágeno, la dosis prescrita debe ser la que contenga la menor cantidad posible de estrógeno y progestágeno que sea compatible con una baja tasa de fracaso terapéutico y con las necesidades de cada paciente. Las mujeres que comiencen a tomar anticonceptivos orales por primera vez deberían utilizar preparaciones que contengan la menor cantidad de estrógenos posible que se considere adecuada para cada paciente, evaluada en forma individual.

g. Persistencia del riesgo de enfermedad vascular

Dos estudios han demostrado la persistencia del riesgo de enfermedad vascular en mujeres que usan o han usado anticonceptivos orales. En un estudio realizado en los Estados Unidos, el riesgo de padecer infarto de miocardio luego de haber discontinuado el uso de anticonceptivos orales persiste al menos 9 años en mujeres de 40 a 49 años de edad que hayan tomado anticonceptivos orales durante cinco años o más, pero este aumento en el riesgo no fue demostrado para otros grupos etáreos. En otro estudio llevado a cabo en Gran Bretaña, el riesgo de enfermedad

cerebrovascular persistió al menos 6 años luego de la interrupción del uso de anticonceptivos orales, aunque el exceso de riesgo fue muy pequeño. Sin embargo, en ambos estudios se utilizaron formulaciones de anticonceptivos orales que contenían 50 microgramos o más de estrógenos.

Carcinoma de los órganos reproductivos y de mama

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de cáncer de mama, de endometrio, de ovario y cáncer cervical en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Aunque el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede estar ligeramente aumentado en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados (RR=1,24), una vez suspendido el tratamiento el exceso de riesgo va disminuyendo con el tiempo y desaparece a los 10 años. Al ser el cáncer de mama una entidad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por otro lado, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC.

Se ha descrito el aumento de riesgo de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de AOC en algunos estudios epidemiológicos, pero la controversia continúa sobre el grado en que este dato sea atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

Neoplasia hepática

En raros casos se han descrito tumores benignos y aún más raramente malignos, de hígado en las usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales.

Se debe considerar la posibilidad de tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.**Lesiones oculares**

Se han informado casos clínicos de trombosis retiniana asociados con el uso de anticonceptivos orales, que pueden resultar en pérdida parcial o total de la visión. En caso de pérdida parcial o total de la visión sin causa diagnosticada, aparición de proptosis o diplopía, edema de papila o lesiones vasculares retinianas, se debe suspender el uso del anticonceptivo oral y tomar medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento en forma inmediata.

Uso de anticonceptivos orales antes del embarazo o durante las primeras etapas del embarazo

Extensos estudios epidemiológicos no hallaron un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en hijos de mujeres que tomaron anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco han sugerido la existencia de efectos teratogénicos (especialmente en cuanto a anomalías cardíacas o acortamiento de miembros) con el uso inadvertido de anticonceptivos orales durante las primeras etapas del embarazo.

No se deben administrar anticonceptivos orales para inducir sangrado por privación como prueba de embarazo, ni tampoco para tratar la amenaza de aborto o el aborto espontáneo.

En toda paciente que haya experimentado falta de dos períodos consecutivos se debe descartar embarazo.

Si la paciente no ha seguido correctamente el esquema posológico prescrito, la posibilidad de embarazo debe ser descartada desde el momento en que falta el primer período. Si se confirma el embarazo, la toma del anticonceptivo oral debe ser suspendida.

Enfermedades de la vesícula biliar

Los anticonceptivos orales combinados pueden empeorar una colecistopatía existente, y acelerar el desarrollo de la misma en mujeres previamente asintomáticas. Estudios tempranos han informado un aumento de por vida en el riesgo relativo de cirugía de la vesícula biliar en usuarias de anticonceptivos orales y estrógenos. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el riesgo relativo de desarrollar colecistopatías en usuarias de anticonceptivos orales puede ser mínimo. Estos hallazgos recientes pueden estar relacionados con el uso de formulaciones de anticonceptivos orales hormonales con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos.

Efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales pueden provocar intolerancia a la glucosa en un porcentaje significativo de usuarias. Este efecto está directamente relacionado con la dosis de estrógenos. Los progestágenos aumentan la secreción de insulina y generan resistencia a la insulina; este efecto varía entre los distintos agentes progestacionales. Sin embargo, los anticonceptivos orales parecen no tener ningún efecto sobre la glucemia en ayunas en mujeres no diabéticas. Debido a estos hallazgos, las mujeres prediabéticas y diabéticas que utilicen anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente.

Una pequeña proporción de mujeres experimenta hipertrigliceridemia persistente durante la toma de anticonceptivos orales combinados. Se han informado cambios en los niveles séricos de triglicéridos y de lipoproteínas en usuarias de anticonceptivos orales.

Presión arterial elevada

Las mujeres con hipertensión arterial severa no deben utilizar anticonceptivos hormonales. Se ha informado una elevación de la presión arterial en usuarias de anticonceptivos orales; este aumento es más probable en las mujeres de mayor edad y con el uso continuado. Datos del “Royal College of General Practitioners” del Reino Unido y ensayos aleatorizados posteriores han demostrado que la incidencia de hipertensión aumenta con el incremento de la concentración de progestágenos. A las mujeres que tengan antecedentes de hipertensión arterial, enfermedades relacionadas con la hipertensión arterial, o enfermedad renal debe aconsejarse que utilicen otro método anticonceptivo. Las mujeres hipertensas que elijan tomar anticonceptivos orales deben ser controladas cuidadosamente, y si se produce un aumento significativo de la presión arterial, se debe suspender la toma del anticonceptivo oral. En la mayoría de las mujeres, la presión arterial elevada retorna a niveles normales luego de discontinuar el uso del anticonceptivo oral y no se observan diferencias en la aparición de hipertensión entre las mujeres que alguna vez han usado anticonceptivos orales y las que nunca los han tomado.

Cefalea / migraña

En caso de aparición o exacerbación de migraña o desarrollo de cefalea con patrón no habitual, recurrente, persistente o severa se debe suspender el uso de los anticonceptivos orales e investigar la causa.

Irregularidades en el sangrado

A veces se observa sangrado por privación o goteo en las pacientes que toman anticonceptivos orales, especialmente durante los tres primeros meses de uso. El tipo y la dosis de progestágeno pueden ser importantes. En caso de sangrado por privación o de cualquier sangrado vaginal anormal, se deben evaluar las posibles causas no hormonales y tomar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar patología maligna o embarazo. Si se descarta la existencia de una patología, es posible que el problema se resuelva con el tiempo o cambiando a otra formulación de anticonceptivo oral. En caso de amenorrea se debe descartar embarazo. Luego de suspender el uso del anticonceptivo oral combinado, algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea, especialmente si ya habían presentado estas alteraciones anteriormente.

Embarazo ectopico

El embarazo, tanto ectópico como intrauterino, se pueden producir en caso de falla del método anticonceptivo.

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

PRECAUCIONES

Generales

Se debe informar a las pacientes que este producto no protege contra la infección por VIH/HIV (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Examen físico y seguimiento

Se debe confeccionar y actualizar regularmente la historia clínica personal y familiar y realizar un examen físico completo en forma periódica a todas las pacientes, incluyendo las usuarias de anticonceptivos orales. No obstante, el examen físico puede posponerse hasta después de haber iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales, si la paciente así lo solicita y si el médico lo considera apropiado. El examen físico debe incluir especialmente el control de la presión arterial, de las mamas y de los órganos abdominales y pélvicos, la citología cervical (Papanicolau) y las pruebas de laboratorio relevantes. En caso de sangrado vaginal anormal persistente o recurrente no diagnosticado, se deben tomar las medidas apropiadas para descartar un tumor maligno. Se

debe vigilar con especial cuidado a las pacientes que presenten antecedentes familiares de cáncer de mama y/o tengan nódulos mamarios.

Trastornos lipídicos

Las pacientes que estén recibiendo tratamiento para la hiperlipidemia deben ser controladas cuidadosamente si deciden tomar anticonceptivos orales. Algunos progestágenos pueden aumentar los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de la hiperlipidemia. Una pequeña proporción de mujeres, mientras toman anticonceptivos orales, tendrán cambios lipídicos desfavorables. En mujeres con dislipidemias no controlada, se debe considerar la anticoncepción no hormonal. La ocurrencia de hipertrigliceridemia persistente puede darse, en una pequeña población de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La elevación de los triglicéridos plasmáticos puede conducir a pancreatitis y otras complicaciones. En pacientes con defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas que tomaron formulaciones con estrógenos, se informaron elevaciones significativas del nivel de triglicéridos plasmáticos que resultaron en pancreatitis.

Función hepática

Se debe suspender el uso de anticonceptivos orales en cualquier mujer que presente ictericia. El metabolismo de las hormonas esteroideas puede verse disminuido en pacientes con función hepática alterada.

Retención de líquidos

Los anticonceptivos orales pueden causar un cierto grado de retención de líquidos. Por lo tanto, deben ser prescritos con precaución y sólo bajo seguimiento estricto en pacientes con enfermedades que puedan verse agravadas por la retención de líquidos.

Trastornos emocionales

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser vigiladas cuidadosamente, y si hay recurrencia de depresión grave se debe suspender el uso del anticonceptivo oral. En pacientes que presenten depresión significativa durante el tratamiento con anticonceptivos orales, se debe suspender la toma y usar un método anticonceptivo alternativo, para tratar de determinar si el síntoma tiene relación con la droga.

Lentes de contacto

Las usuarias de lentes de contacto que experimenten cambios en la visión o en la tolerancia a las lentes deben ser examinadas por un oftalmólogo.

Gastrointestinal

La diarrea y / o vómitos, pueden reducir la absorción de los anticonceptivos orales, resultando en una disminución de sus concentraciones séricas, por lo tanto una disminución de la eficacia.

Otros

Durante el uso de anticonceptivos orales combinados se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AOC.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa en su formulación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros medicamentos sobre April ®:

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, lo que puede ocasionar hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción.

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática se puede mantener durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera se debe

utilizar durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante con el medicamento y durante los 28 días posteriores a su interrupción.

Si el tratamiento con el medicamento se prolonga más allá del final de los comprimidos del blíster de AHC, el siguiente blíster de AHC se debe iniciar inmediatamente después del anterior sin el intervalo habitual sin comprimidos.

En mujeres en tratamiento a largo plazo con principios activos inductores de enzimas, se recomienda otro método anticonceptivo fiable y no hormonal.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC:

La eficacia anticonceptiva puede reducirse cuando los anticonceptivos hormonales se administran en forma conjunta con Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC:

Varios de los inhibidores de la proteasa (anti-HIV) se han estudiado con la co-administración de anticonceptivos orales hormonales combinados; en algunos casos se han observado cambios significativos (aumento y disminución) de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestinas. La seguridad y eficacia de los anticonceptivos orales puede verse afectada con la administración conjunta de los inhibidores de la proteasa anti- HIV. Se deben consultar los prospectos particulares de los mencionados inhibidores de la proteasa anti- HIV para obtener mayor información sobre las interacciones medicamentosas. Evitar el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AOC (inhibidores enzimáticos):

Los inhibidores potentes y moderados del CYP 3^a4 como antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol) y verapamilo, macrólidos (claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de pomelo puede aumentar los niveles hormonales plasmáticos.

Efecto de los AOC sobre otros medicamentos:

La administración concomitante de troleandomicina con anticonceptivos orales combinados, también puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática.

Se ha demostrado que los AOC inducen el metabolismo de lamotrigina dando lugar a concentraciones plasmáticas subterapéuticas de lamotrigina.

Etinilestradiol in vitro es un inhibidor reversible del CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo del CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal con etinilestradiol dio lugar a un nulo o débil aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4 (p. ej., midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 pueden aumentar débilmente (p. ej., teofilina) o moderadamente (p.ej., melatonina y tizanidina).

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Ciertas pruebas de la función endócrina y hepática y algunos componentes sanguíneos pueden ser afectados por los anticonceptivos orales:

- a) Aumento de la protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina 3; aumento de la agregación plaquetaria inducida por norepinefrina.
- b) Aumento de la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG) que lleva a un aumento de la hormona tiroidea total en plasma, medido por el yodo ligado a proteína (PBI), por T4 por columna o por radioinmunoensayo. Disminución de la captación de T3 libre por resina, que refleja el aumento en la globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG); la concentración de T4 libre permanece inalterada.
- c) Otras proteínas ligadoras pueden estar aumentadas en suero.
- d) Las globulinas ligadoras de hormonas sexuales aumentan y resultan en niveles plasmáticos elevados de esteroides sexuales totales y de corticoides; sin embargo, los niveles de hormonas libres o biológicamente activas permanecen sin cambios.
- e) Los triglicéridos pueden estar aumentados, y los niveles de otros lípidos y lipoproteínas pueden ser afectados.
- f) La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida.

g) Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el uso de anticonceptivos orales. Esto puede revestir importancia clínica si una mujer queda embarazada poco tiempo después de haber discontinuado los anticonceptivos orales.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción) no han demostrado otros efectos aparte de los que se pueden explicar por el perfil hormonal conocido del etinilestradiol y el levonorgestrel.

No obstante, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de estrógenos

Embarazo

Embarazo categoría X. No se deben administrar estrógenos ni progestinas durante el embarazo.

Lactancia

Se han detectado pequeñas cantidades de esteroides de anticonceptivos orales en la leche materna, y se han informado algunos efectos adversos en los lactantes, incluyendo ictericia y agrandamiento mamario. Además se ha informado que la administración de anticonceptivos orales durante el puerperio puede interferir con la lactancia al disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Siempre que sea posible, se debe aconsejar a las madres que estén amamantando que no usen anticonceptivos orales hasta que no haya terminado por completo el período de lactancia y que entretanto utilicen otros métodos anticonceptivos.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia ha sido establecida en mujeres en edad fértil. Se espera que la seguridad y eficacia sean iguales en adolescentes post-púberes menores de 16 años de edad que para las usuarias mayores de 16 años. El uso de este producto no está indicado antes de la menarca.

REACCIONES ADVERSAS

Los que siguen son EA graves que han sido descritos (ver también Advertencias): tromboflebitis, trombosis venosa, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, infarto de miocardio, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, hipertensión arterial, enfermedades de la vesícula biliar, adenomas hepáticos o tumores hepáticos benignos, carcinomas hepatocelulares, carcinoma de órganos reproductivos y mamas.

Existe evidencia de asociación entre los siguientes trastornos y el uso de anticonceptivos orales: trombosis mesentérica, colitis isquémica, trombosis retiniana.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, depresión, cambios de humor, dolor mamario, sensibilidad mamaria.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos orales; se cree que dichas reacciones están relacionadas con el uso de la droga (ver Tabla 3): Las reacciones adversas se clasifican en Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) y Raras ($> 1/10000$ y $< 1/1000$).

Tabla 3 . Reacciones adversas en pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos orales

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Retención de fluidos	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido

Trastornos del sistema nervioso	cefalea	migrañas	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)*
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal	Vómitos, diarreas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria, dolor mamario	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción mamaria, secreción vaginal
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso

*Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que abarcan un grupo de anticonceptivos orales combinados. Los efectos tromboembólicos venosos y arteriales abarca lo siguiente: oclusión venosa profunda periférica, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

Frecuencia no conocida es la que no puede estimarse a partir de los datos disponibles: Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en usuarias de anticonceptivos orales pero la existencia de una asociación causal no ha sido confirmada ni refutada: acné, síndrome

de Budd-Chiari, cataratas, hirsutismo, deterioro de la función renal, pérdida de cabello, nerviosismo, neuritis óptica (que puede llevar a la pérdida parcial o total de la visión), pancreatitis, síndrome premenstrual, lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal), enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

No se han reportado aún, efectos adversos graves en niños pequeños luego de la ingesta aguda de altas dosis de anticonceptivos orales en general. La sobredosis puede causar náuseas, y en las mujeres puede ocurrir sangrado por disrupción. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

ESTE PRODUCTO NO PROTEGE DEL SIDA

PRESENTACIÓN

Envase calendario (Memoripak®) con 21 comprimidos recubiertos. Este producto no debe ser fraccionado ya que su acción terapéutica se basa en un tratamiento completo de 21 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Elaborado en Ruta 8, KM 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As., Argentina.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45.685

Fecha de última revisión:

Para acceder a la última versión del Prospecto e Instructivo Paciente escanee el código:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto - EX-2024-14949007- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:03:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.08 12:03:02 -03:00