

Ref.: MT200166/10

Reg. I.S.P. N° F-12881/08

2

SmPC ESTÁNDAR  
RA 0211 OS S7 (REF 6.0)

GRACIAL  
COMPRIMIDOS ORALES

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Gracial comprimidos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

- Cada comprimido azul contiene 0,025 mg de desogestrel y 0,040 mg de etinilestradiol.
- Cada comprimido blanco contiene 0,125 mg de desogestrel y 0,030 mg de etinilestradiol.

Excipiente: Lactosa < 100 mg

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos orales

Los comprimidos son redondos, planos con bordes biselados y de 6 mm de diámetro. Tienen el código Organon\* en una cara y "TR sobre 8" (comprimidos blancos) o "TR sobre 9" (comprimidos azules) en la otra.

### 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

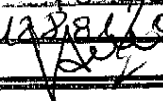
#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del embarazo

#### 4.2 Posología y modo de administración

##### 4.2.1 Cómo se toma Gracial

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días, aproximadamente a la misma hora, con la cantidad de líquido necesaria. Se debe tomar un comprimido diario durante 22 días consecutivos, comenzando por los comprimidos azules durante 7 días, seguidos de los comprimidos blancos durante 15 días. Cada envase nuevo se inicia después de un período de 6 días sin tomar comprimidos, tiempo durante el cual usualmente se produce sangrado por supresión. Éste generalmente comienza 2-3 días después del último comprimido y no siempre habrá finalizado para el momento en el que se debe iniciar el próximo envase.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
05 ENE 2011	
N° Ref	MT200166/10
N° Registro	F-12881/08
Firma Profesional:	

#### 4.2.2 Cuándo se toma Gracial

*Sin uso anterior de anticonceptivos hormonales [durante el mes precedente]*

La ingesta de comprimidos debe comenzar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de menstruación). Se puede comenzar los días 2-5, pero en el primer ciclo se recomienda el uso de un método de barrera durante los primeros 7 días en que se ingieren los comprimidos.

*Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico).*

La mujer deberá empezar a tomar Gracial preferentemente al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene las sustancias activas) del anticonceptivo oral combinado anterior, como máximo el día posterior al período usual sin comprimidos o luego del último comprimido placebo del anticonceptivo oral combinado anterior. En el caso de haber utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer deberá comenzar a utilizar Gracial preferentemente el día de la extracción, como máximo cuando debería realizarse la próxima aplicación.

Si la mujer ha estado usando su método anterior consistente y correctamente y si está segura razonablemente de que no está embarazada, también puede cambiarse desde su anterior anticonceptivo hormonal combinado en cualquier día del ciclo.

El intervalo libre de hormonas del método anterior no debe extenderse más allá de su longitud recomendado

*Cambio de un método con progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) con liberación de progestágeno*

La ingesta puede comenzar cualquier día cuando la mujer cambia de una minipíldora (en el caso de implante o SIU, el día de su extracción, y en el caso de inyectable, cuando se debería administrar la siguiente inyección), pero en todos estos casos se deberá recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días en los que se ingieren los comprimidos.

*Luego de un aborto en el primer trimestre*

Se puede iniciar inmediatamente. En este caso, no es necesario que la mujer adopte medidas anticonceptivas adicionales.

*Luego del parto o de un aborto en el segundo trimestre*

Para mujeres en período de lactancia ver Punto 4.6

Se deberá recomendar a las mujeres que comiencen a tomar los comprimidos el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Cuando el inicio de la ingesta sea posterior, se deberá recomendar a la paciente que utilice además un método de barrera durante los primeros 7 días de la ingesta de comprimidos. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes del inicio real del uso de anticonceptivo oral combinado o la mujer debe esperar hasta su primera menstruación.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### 4.2.3 Omisión de comprimidos

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la ingesta de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no disminuye. La mujer deberá tomar el comprimido en cuanto lo recuerde y los otros comprimidos a la hora usual.

Si la mujer se retrasa **más de 12 horas** en la ingesta de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede disminuir. En el caso de omisión de comprimidos se deben seguir las dos reglas básicas que se describen a continuación:

1. Nunca se debe interrumpir la ingesta de comprimidos durante más de 6 días consecutivos.
2. Se requiere ingerir los comprimidos durante 7 días consecutivos para lograr una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.

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

- **Semana 1**

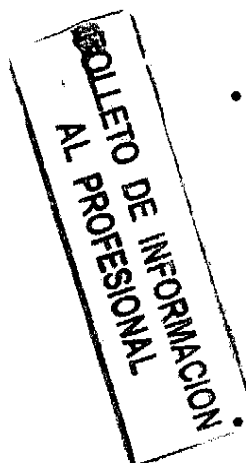
La usuaria deberá tomar el comprimido omitido en cuanto lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Luego continúa tomando el resto de los comprimidos a la hora usual. Además, deberá utilizar un método de barrera, como el condón, durante los 7 días siguientes. Si durante los 7 días anteriores ha tenido relaciones sexuales, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y cuanto más cerca estén del período regular sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria deberá tomar el último comprimido omitido en cuanto lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Luego, continúa tomando el resto de los comprimidos a la hora usual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente durante los 7 días anteriores al comprimido omitido, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si no es así, o si omitió más de un comprimido, se deberá recomendar a la paciente que utilice un método adicional durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de disminución de la confiabilidad es inminente debido a la proximidad del período sin comprimidos. Sin embargo, mediante el ajuste del esquema de ingesta de los comprimidos, aún se puede prevenir la disminución de la protección anticonceptiva. Si cumple con cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre y cuando durante los 7 días anteriores al primer comprimido omitido, la mujer haya ingerido los comprimidos correctamente. Si no es así, se deberá recomendar a la paciente la primera de estas opciones además de utilizar un método adicional durante los 7 días siguientes.



1. La usuaria deberá tomar el último comprimido omitido en cuanto lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Luego, la paciente continúa tomando los comprimidos a la hora usual. El envase siguiente se debe iniciar en cuanto se termina el envase actual, es decir, sin interrupción de la administración entre envases. Es improbable que la usuaria tenga sangrado por supresión hasta finalizar el segundo envase, pero puede experimentar manchado o sangrado inesperado durante los días en que toma los comprimidos.
2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Luego deberá tener un período sin comprimidos de hasta 6 días, incluyendo los días en que omitió comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer omitió comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por supresión durante el primer período normal sin comprimidos, se deberá considerar la posibilidad de embarazo.

#### 4.2.4 Recomendación en el caso de trastornos gastrointestinales

En el caso de un trastorno gastrointestinal severo, la absorción puede no ser completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos dentro de las 3-4 horas posteriores a la toma de los comprimidos, se aplica la recomendación sobre comprimidos omitidos del Punto 4.2.3. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de ingesta de comprimidos, debe tomar el(los) comprimido(s) adicional(es) necesario(s) de otro envase.

#### 4.2.5 Cómo cambiar un período o cómo retrasar un período

Para retrasar un período la mujer deberá continuar con los comprimidos blancos de otro envase de Gracial sin un período de descanso. La extensión puede prolongarse el tiempo deseado hasta el final del segundo envase (15 días como máximo). Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado inesperado o manchado. La ingesta regular de Gracial se reinicia después del período usual de 6 días sin ingesta de comprimidos.

Para cambiar el período a un día de la semana diferente del que la mujer acostumbra con su esquema actual, se puede recomendar a la paciente que acorte su próximo período sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea este período, mayor es el riesgo de que la paciente no tenga sangrado por supresión y experimentará sangrado inesperado y manchado durante el uso del segundo envase (al igual que cuando retrasa un período).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

#### 4.3 Contraindicaciones

No se deberán utilizar anticonceptivos orales combinados en presencia de cualquiera de las condiciones enumeradas a continuación. En el caso de que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso del anticonceptivo oral combinado, el mismo deberá ser discontinuado inmediatamente.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto de miocardio, accidente vascular encefálico) o condiciones prodormales (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida para la trombosis venosa o arterial, tales como la resistencia a la Proteína C Activada (APC), deficiencia de Antitrombina-III, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales (ver sección 4.4.1).
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de factores de riesgo severos o múltiples para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver sección 4.4.1).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa siempre que los valores hepáticos no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de condiciones malignas dependientes de esteroides sexuales (por ej., en los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas de Gracial o a cualquiera de los excipientes.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso****4.4.1 Advertencias**

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados anteriormente, los beneficios del uso del anticonceptivo oral combinado deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la paciente deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso del anticonceptivo oral combinado.

**1. Trastornos circulatorios**

- Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de anticonceptivos orales combinados y un mayor riesgo de enfermedades tromboticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado está asociado con un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar. El riesgo es más alto durante el primer año del primer anticonceptivo oral combinado utilizado por la mujer.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados de dosis bajas con progestágenos de tercera generación, incluido el desogestrel, tienen un aumento del riesgo de TEV en comparación con las que utilizan anticonceptivos orales combinados de dosis bajas con el progestágeno levonorgestrel. Estos estudios indican un aumento del riesgo aproximadamente al doble, lo cual correspondería a 1-2 casos adicionales de TEV cada 10.000 mujeres-años de uso. Sin embargo, los datos de otros estudios no han demostrado esta duplicación del riesgo.
- En general se considera que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con estrógeno en dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol) es de hasta 4 cada 10.000 mujeres-años en comparación con 0,5-3 cada 10.000 mujeres-años en no usuarias de anticonceptivos orales. La incidencia de TEV durante el uso de anticonceptivos orales combinados es inferior a la incidencia asociada con el embarazo (es decir, 6 cada 10.000 mujeres embarazadas-años).
- Muy rara vez se ha informado trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej., venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales en usuarias de anticonceptivos orales combinados. No existe consenso acerca de si la aparición de estos eventos está asociada con el uso de anticonceptivos orales combinados.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores, dolor torácico severo repentino, ya sea que se irradie o no al brazo izquierdo, falta de aire repentina; tos de comienzo repentino; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida de la visión parcial o completa en forma repentina; diplopia; habla cercenada o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento muy marcado en forma repentina que afecta un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".
- El riesgo de tromboembolia venosa aumenta con:
  - Aumento de la edad;
  - un antecedente familiar positivo (es decir, tromboembolia venosa siempre en un hermano o progenitor a una edad relativamente joven). Si existe sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista antes de decidir acerca del uso de cualquier anticonceptivo oral combinado;
  - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - **inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de los miembros inferiores o traumatismo mayor. En estas situaciones se recomienda discontinuar el uso de anticonceptivos orales combinados (en el caso de cirugía electiva, por lo menos cuatro semanas antes) y no reiniciar la ingesta hasta dos semanas después de reanudar la movilidad por completo;**
  - y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la tromboembolia venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
  - Aumento de la edad.
  - el tabaquismo (cuanto más fume la mujer y con el avance de la edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
  - dislipoproteinemia;
  - obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - hipertensión;
  - migraña;
  - cardiopatía valvular;
  - fibrilación auricular;
  - Un antecedente familiar positivo (es decir, trombosis arterial en un hermano o un padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe consultar a un especialista para que sea asesorada en la decisión respecto al uso de anticonceptivos hormonales.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

- se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolia durante el puerperio (para información sobre "Embarazo y lactancia" ver Punto 4.6);
- otras condiciones médicas que han estado asociadas con trastornos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico y enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes;
- un aumento en la frecuencia o la severidad de las migrañas durante el uso del anticonceptivo oral combinado (que puede preceder a un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la discontinuación inmediata del mismo;
- los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico deberá tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo de trombosis asociado y que el riesgo asociado con el embarazo es más elevado que el asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

## 2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer cervical es la infección por papiloma virus humano (HPV) persistente. Los estudios epidemiológicos han indicado que el uso de anticonceptivos orales combinados a largo plazo contribuye a este aumento del riesgo pero aún existe incertidumbre acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos que confunden, como el aumento del screening cervical y diferencias en la conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera o una asociación causal.
- Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un leve aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que en la actualidad utilizan anticonceptivos orales combinados. Dicho aumento desaparece en forma gradual durante los 10 años siguientes a la discontinuación del uso del anticonceptivo oral combinado. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en la cantidad de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no demuestran una relación causal. El patrón de aumento del riesgo observado puede deberse a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres

FOLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL



que han utilizado anticonceptivos orales combinados tienden a estar clínicamente menos avanzados que los cánceres diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

- Raramente se han informado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente tumores hepáticos malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han producido hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Se deberá considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si una usuaria de anticonceptivo oral combinado presenta dolor severo en el abdomen superior, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.
3. *Otras condiciones*
- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan anticonceptivos orales combinados.
  - Si bien muchas usuarias de anticonceptivos orales combinados han informado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez se observan aumentos clínicamente relevantes. No ha sido establecida una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un anticonceptivo oral combinado se desarrolla hipertensión sostenida clínicamente significativa, es prudente que el médico retire el anticonceptivo oral combinado y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reiniciar el uso del anticonceptivo oral combinado si se pueden lograr valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.
  - Se ha informado aparición o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos orales combinados, aunque la evidencia de una asociación con el uso de anticonceptivos orales combinados no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; angioedema (hereditario).
  - Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del anticonceptivo oral combinado hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestática que haya aparecido durante el embarazo o el uso anterior de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anticonceptivo oral combinado.
  - Aunque los anticonceptivos orales combinados pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, se ha demostrado que no es necesario alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que utilizan anticonceptivos orales combinados de dosis bajas (los que contienen <0,05 mg de

FOLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

etinilestradiol). Sin embargo, dichas pacientes deberán ser controladas minuciosamente durante el uso de anticonceptivos orales combinados.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han estado asociadas con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Ocasionalmente puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberá evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta durante el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Gracial contiene < 100 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa que se encuentran en la dieta libre de lactosa, deben considerar esta cantidad.

Debe tenerse en cuenta toda la información anterior, durante el asesoramiento para la elección de un método (s) anticonceptivo.

#### 4.4.2 Examen médico / Consultas

Antes de iniciar o reinstaurar el uso con Gracial se deberá confeccionar una historia médica completa (incluyendo historia familiar) y el embarazo debe ser descartado. La presión arterial debe ser medida, y si está clínicamente indicado, se debe realizar un examen físico orientado por las contraindicaciones (Punto 4.3) y las Advertencias (Punto 4.4.1). **La mujer también, debe ser instruida a leer cuidadosamente el prospecto del usuario y cumplir con todas las instrucciones que se indican.** La frecuencia y la naturaleza de los siguientes controles periódicos deberán basarse en las pautas de práctica establecidas y adaptarse a cada paciente.

Se deberá advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no brindan protección contra infecciones por HIV (SIDA) ni otras ~~infecciones de transmisión~~ sexual.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

#### 4.4.3 Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos orales combinados puede disminuir en el caso de, por ej., omisión de comprimidos (Punto 4.2.3), trastornos gastrointestinales (Punto 4.2.4) o medicación concomitante (Punto 4.5.1).

#### 4.4.4 Reducción del control del ciclo

Con todos los anticonceptivos orales combinados puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un período de adaptación de alrededor de tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten u ocurren después de ciclos previamente regulares, se deberán considerar causas no hormonales e indicar

medidas diagnósticas adecuadas para excluir malignidad o embarazo, las cuales pueden incluir el raspado.

En algunas mujeres puede no ocurrir sangrado por supresión durante el período sin comprimidos. Si la paciente ha tomado el anticonceptivo oral combinado de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que esté embarazada. No obstante, si el anticonceptivo oral combinado no ha sido tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si no se presenta sangrado por supresión durante dos ciclos, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso del anticonceptivo oral combinado.

#### 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

##### 4.5.1 Interacciones

Las interacciones farmacológicas entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden resultar en sangrado inesperado y/o fracaso del anticonceptivo oral. En la literatura se han informado las siguientes interacciones.

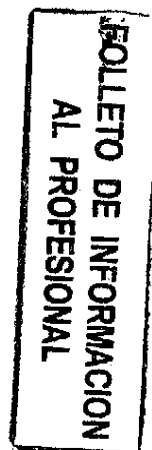
*Metabolismo hepático:* Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo cual puede causar un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales (por ej., hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan). Por lo general la máxima inducción enzimática no se observa por 2 - 3 semanas, pero luego puede mantenerse al menos durante 4 semanas después de suspender la terapia con drogas.

También se han reportado fallas de los anticonceptivos con antibióticos como la ampicilina y las tetraciclinas. El mecanismo de este efecto no ha sido dilucidado.

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estos fármacos deberán utilizar temporalmente un método de barrera además del anticonceptivo oral combinado o elegir otro método anticonceptivo.

**Con los fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera deberá ser utilizado durante la administración concomitante y durante 28 días después de su discontinuación. En el caso de un tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de enzimas microsomales, se debe considerar otro método anticonceptivo.**

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina que también actúan como drogas inductoras de enzimas microsomales ([ver párrafo anterior], que están incluidos en el grupo de los 28 días) deberán usar el método de barrera hasta 7 días después de la discontinuación. Si el período durante el cual se utiliza el método de barrera se extiende más allá de finalizados los comprimidos del envase del anticonceptivo oral combinado, la mujer deberá empezar el envase



siguiente de anticonceptivos orales combinados sin el período usual en el cual no ingiere comprimidos.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Nota: Se deberá consultar la información para prescribir los las medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

#### 4.5.2 Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej. Globulina de unión a corticoesteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango de valores normales de laboratorio.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

El uso de Gracial no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Gracial, se deberá interrumpir la ingesta. Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos no han revelado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en hijos de mujeres que utilizaron anticonceptivos orales combinados antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron anticonceptivos orales combinados accidentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Los anticonceptivos orales combinados pueden influir en la lactancia debido a que pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. Por lo tanto, en general no se deberá recomendar el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que la madre haya destetado por completo a su hijo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche, pero no se ha demostrado si ello afecta de manera adversa la salud del lactante.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### 4.8 Efectos no deseados

Los posibles efectos no deseados que fueron informados en usuarias de Gracial o usuarias de AOC en general se encuentran en la tabla de abajo<sup>1</sup>:

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Sistema de Clasificación de Órganos	Común (>1/100)	Poco común (> 1/1000 y < 1/100)	Raro (< 1/1000)
Alteraciones del sistema inmune			Hipersensibilidad
Alteraciones del metabolismo y nutrición		Retención de líquido	
Trastornos Psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo. Estado de ánimo alterado	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña	
Alteraciones oculares			Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Exantema, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos del sistema reproductivo y mamas	Mastalgia, sensibilidad de las mamas	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción vaginal, secreción mamaria
Investigaciones	Aumento de peso		Disminución de peso

<sup>1</sup> Se lista el término más apropiado de acuerdo con el MedDRA (versión 11.0) para describir una determinada reacción adversa. No se listan sinónimos ni condiciones relacionadas, pero estos también deberán tenerse en cuenta.

Una serie de efectos indeseables han sido reportados en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados, los cuales se analizan con más detalle en la sección 4.4 "Advertencias especiales y precauciones especiales de uso". Estos incluyen: trastornos tromboembólicos venosos; trastornos tromboembólicos arteriales; hipertensión; tumores hormono dependientes (por ejemplo, tumores de hígado, cáncer de mama); cloasma.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

#### 4.9 Sobredosis

No se han informado efectos nocivos serios debidos a sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en niñas jóvenes, sangrado vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC G03A B05

Gracial es un anticonceptivo oral combifásico que contiene desogestrel como componente progestagénico. El concepto combifásico significa una dosis de progestágeno baja que se aumenta gradualmente mientras se reduce la dosis de estrógeno. Con este concepto se puede mejorar el control del ciclo en comparación con el de los anticonceptivos orales monofásicos mientras mantienen su alta eficacia anticonceptiva. El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados se basa en la interacción de varios factores, de los cuales el más importante que se observa es la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de brindar protección contra el embarazo, los anticonceptivos orales combinados tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver Advertencias, Efectos no deseados), pueden ser útiles para decidir el método anticonceptivo. El ciclo es más regular y con frecuencia la menstruación es menos dolorosa y el sangrado menos abundante. Éste último puede producir una disminución en la incidencia de deficiencia de hierro. Además, con la dosis más alta de los AOCs (50 µg de etinilestradiol) existe evidencia de una reducción del riesgo de tumores fibroquísticos de los senos, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico y cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Aún queda por confirmar si esto es aplicable a los anticonceptivos orales combinados de dosis más bajas.

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

##### 5.2.1 Desogestrel

###### *ABSORCIÓN*

El desogestrel administrado por vía oral se absorbe rápidamente y por completo y se convierte en etonogestrel. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan aproximadamente en 1,5 horas. La biodisponibilidad es del 62 - 81 %.

###### *DISTRIBUCIÓN*

El etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 2-4% de las concentraciones séricas totales del fármaco están presentes como esteroide libre; el 40-70% se une específicamente a

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

la SHBG. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol incide en la distribución a las proteínas séricas, lo cual causa un aumento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución del desogestrel es de 1,5 L/kg.

#### *METABOLISMO*

El etonogestrel es metabolizado por completo por las vías conocidas de metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico del suero es de alrededor de 2 mL/min/kg. No se halló interacción con el etinilestradiol coadministrado.

#### *ELIMINACIÓN*

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 30 horas. El desogestrel y sus metabolitos se excretan con una relación urinaria:biliar de alrededor de 6:4.

#### *CONDICIONES EN EL ESTADO ESTACIONARIO*

La farmacocinética del etonogestrel es afectada por los niveles de SHBG, los cuales son triplicados por el etinilestradiol. Luego de la ingesta diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan alrededor de dos a tres veces y alcanzan condiciones de estado estacionario durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

### 5.2.2 Etinilestradiol

#### *ABSORCIÓN*

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápidamente y por completo. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta como resultado de conjugación presistémica y metabolismo de primer paso es aproximadamente del 60%.

#### *DISTRIBUCIÓN*

El etinilestradiol se une en gran medida pero no específicamente a la albúmina sérica (aproximadamente el 98,5%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución del desogestrel de 5 L/kg.

#### *METABOLISMO*

El etinilestradiol experimenta conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática pero se forma una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, los cuales están presentes en la forma de metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de aclaramiento metabólico es de alrededor de 5 mL/min/kg.

#### *ELIMINACIÓN*

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 24 horas. No se excreta el fármaco sin cambios, los metabolitos del etinilestradiol se excretan con

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

una relación urinaria: biliar de alrededor de 4:6. La vida media de excreción de metabolitos es de alrededor de 1 día.

*CONDICIONES EN EL ESTADO ESTACIONARIO*

Se alcanzan concentraciones de estado estacionario después de 3-4 días, cuando los niveles séricos del fármaco son superiores al 30-40% en comparación con dosis únicas.

### 5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial en seres humanos cuando los AOCs son utilizados como se recomienda. Esto se basa en estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Listado de excipientes

**COMPRIMIDOS AZULES:**

Dióxido de silicio coloidal; lactosa monohidrato; almidón de papa; polividona; ácido esteárico; dl-alfa-tocoferol; FD&C azul N°2; estearato de magnesio.

**COMPRIMIDOS BLANCOS:**

Dióxido de silicio coloidal; lactosa monohidrato; almidón de papa; polividona; ácido esteárico; dl-alfa-tocoferol; estearato de magnesio.

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Período de estabilidad

3 años



### 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30° C. No congelar,

Almacenar en la caja original para protegerlo de la luz y la humedad.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/aluminio que está envasado en un sobre de aluminio laminado sellado.

Presentaciones: 22 comprimidos



**Ref.: MT200166/10**

**Reg. I.S.P. N° F-12881/08**

**SmPC ESTÁNDAR  
RA 0211 OS S7 (REF 6.0)**

**18**

**GRACIAL  
COMPRIMIDOS ORALES**

---

Cada blister contiene 22 comprimidos (7 comprimidos azules y 15 comprimidos blancos).

**6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Conservar todos los medicamentos correctamente y mantenerlos fuera del alcance de los niños.

**7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto de 2008

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**