O

**CONFIDENCIAL**

**Investigación & Desarrollo**
**Asuntos Regulatorios**

**No.: INT00133300**

**Preparado por:** **H. Popma**

**Fecha:** **Agosto 2008**

---

# SmPC ESTÁNDAR DE NOVIAL

---

El presente informe es propiedad de Schering-Plough. Todos los derechos estrictamente reservados. Se prohibe el uso, la reproducción, la publicación, el préstamo o la divulgación del contenido a terceros sin la autorización escrita del propietario con la excepción de que el documento deba ser presentado ante los comités de revisión institucional correspondientes, con la condición de que se mantenga el carácter confidencial del mismo.

La información vertida en este documento no puede ser utilizada ni publicada sin nuestro explícito consentimiento y la misma debe ser considerada secreto comercial debido a que contiene resultados no publicados provenientes de la investigación privada, que son utilizados en nuestra empresa y nos brindan la oportunidad de tener una ventaja sobre nuestros competidores, quienes la desconocen o no la utilizan, y/o como información comercial o económica que es exclusiva o confidencial puesto que contiene datos valiosos o información que es utilizada en nuestra empresa y que es de carácter estrictamente confidencial o considerada exclusiva y no es revelada al público por la persona a quien pertenece. Como tal, esta información está protegida por la ley de divulgación de varios países, como la Ley de Libertad de Información de los Estados Unidos.

## 1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

Novial Comprimidos Recubiertos

## 2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

- cada comprimido amarillo contiene 0,050 mg de desogestrel y 0,035 mg de etinilestradiol;
- cada comprimido rojo contiene 0,100 mg de desogestrel y 0,030 mg de etinilestradiol;
- cada comprimido blanco contiene 0,150 mg de desogestrel y 0,030 mg de etinilestradiol.

Excipiente: Lactosa < 65 mg

Para la lista completa de los excipientes, ver la sección 6.1.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos orales.

Los comprimidos son redondos, biconvexos y de 5 mm de diámetro. Tienen el código VR sobre 4 (comprimidos amarillos), VR sobre 2 (comprimidos rojos), TR sobre 5 (comprimidos blancos) en una cara y Organon y un asterisco en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS
07 DIC 2010
Nº Ref.: MT 202707/10
Nº Registro: F-12996/08
Firma Profesional:

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

### 4.2 Posología y modo de administración

#### 4.2.1 Cómo se toma Novial

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 21 días consecutivos, comenzando con los comprimidos amarillos durante 7 días, seguidos por los rojos durante 7 días y finalmente los blancos durante 7 días. Cada envase nuevo se inicia después de

un intervalo de 7 días sin ingesta de comprimidos, durante el cual usualmente se produce sangrado por supresión. Éste generalmente comienza el día 2-3 después del último comprimido y puede no haber finalizado antes de iniciar el próximo envase.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

**4.2.2 Cuándo iniciar Novial**

*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 su 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 (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)*
La mujer deberá comenzar a tomar Novial preferentemente al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene las sustancias activas) de su AOC anterior, pero como máximo al día siguiente del intervalo usual sin comprimidos o luego del último comprimido placebo de su AOC anterior. En el caso de haber utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer deberá comenzar a usar Novial preferentemente el día de la extracción, pero 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) que libera progestágeno*
La ingesta puede comenzar cualquier día cuando la mujer cambia de una minipíldora (en el caso de implante, el día de su extracción, y en el caso de inyectable, cuando debería administrarse 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*
La mujer puede comenzar inmediatamente. En este caso, no es necesario que 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 AOC o la mujer debe esperar hasta su primera menstruación.

### 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 activo, 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 7 días.
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 (comprimidos amarillos)**

La usuaria deberá tomar el comprimido omitido en cuanto lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Luego continúa tomando 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 de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2 (comprimidos rojos)**

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 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 tome precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3 (comprimidos blancos)**

El riesgo de disminución de la confiabilidad es inminente debido a la proximidad del período sin ingesta de 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 que siga la primera de estas dos opciones y que también tome precauciones adicionales 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 el final del segundo envase, pero puede experimentar



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

manchado o sangrado por disrupción durante los días de ingesta de 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 7 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 intervalo normal sin ingesta de comprimidos, se deberá considerar la posibilidad de un 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 ingesta de 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 períodos o cómo retrasar un período**

Para retrasar un período la mujer deberá continuar los comprimidos blancos de otro envase de Novial sin un intervalo sin ingesta de comprimidos. La extensión puede prolongarse durante un máximo de 7 días, hasta el final del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado por disrupción o manchado. La ingesta regular de Novial se reinicia después del intervalo usual de 7 días sin ingesta de comprimidos.

Para cambiar su 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 ingesta de 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 por disrupción y



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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 (AOC) 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 AOC, 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 mientras no se normalicen los valores de la función hepática.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de neoplasias malignas dependientes de esteroides sexuales (por ej., de los órganos genitales o las mamas).

- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas de Novial o a cualquiera de los excipientes.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## 4.4 Advertencias y precauciones de uso

### 4.4.1 Advertencias

En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso del AOC 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 mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no su uso.

1. *Trastornos circulatorios*

- Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOCs y un mayor riesgo de enfermedades trombóticas 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 AOC está asociado con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar. El riesgo es mayor durante el primer año de uso del primer AOC.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que utilizan AOCs de dosis bajas con progestágenos de tercera generación, incluido el desogestrel, tienen mayor riesgo de TEV en comparación con las que utilizan AOCs 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 AOs con estrógeno en dosis bajas (<50 mcg de etinilestradol) es de hasta 4 cada 10.000 mujeres-años en comparación con 0,5-3 cada 10.000 mujeres-años en no usuarias de AOs. La incidencia de TEV durante el uso de AOCs 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 o retinales, en usuarias de AOCs. No existe consenso acerca de si la aparición de estos eventos está asociada con el uso de AOCs.
- Los síntomas de trombosis venosa o arterial 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 repentina; diplopía; habla cercenada o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolia venosa aumenta con:
  - Aumento la edad;
  - un antecedente familiar positivo (es decir, tromboembolismo venoso 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 hormonal;
  - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m$^2$);
  - **inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de los miembros inferiores o traumatismo mayor. En estas situaciones se recomienda discontinuar el uso de AOCs (en el caso de cirugía electiva, por lo menos cuatro semanas antes) y no reiniciar la**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

**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$^2$);
  - 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 ~~descición~~ **decisión** respecto al uso de anticonceptivos hormonales.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo 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 AOC (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 antifosfolipídicos (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 AOCs de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

2. *Tumores*

- El factor de riesgo más importante para cáncer cervical es la infección por papilomavirus humano (HPV) persistente. Los estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs 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 confusos, como el aumento del screening cervical y diferencias en la conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera o una asociación causal.
- Un meta-análisis 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 AOCs. Dicho aumento desaparece en forma gradual durante los 10 años siguientes a la discontinuación del uso del AOC. 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 AOCs es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no demuestran una relación causal. El patrón de aumento de riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en las usuarias de AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado AOCs tienden a estar clínicamente menos avanzados que los cánceres diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

- Raramente se han informado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente tumores hepáticos malignos en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han producido hemorragias intra-abdominales con riesgo de vida. Se deberá considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si una usuaria de AOC presenta dolor severo en el abdomen superior, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal.

3. *Otras condiciones*

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Si bien muchas usuarias de AOCs 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 AOC se desarrolla hipertensión sostenida clínicamente significativa, es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reiniciar el uso del AOC 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 AOCs, aunque la evidencia de una asociación con el uso de AOCs 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 otosclerosis, angioedema (hereditario).
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del AOC 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 AOC.
- Aunque los AOCs 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 AOCs de dosis bajas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

(los que contienen <0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, dichas pacientes deberán ser controladas minuciosamente durante el uso de AOCs.

- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han estado asociadas con el uso de AOCs.
- Ocasionalmente puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta durante el uso de AOCs.
- Novial contiene < 65 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 reinstituir el uso de Novial, 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 ~~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 pacientes que los anticonceptivos orales no brindan protección contra infecciones por HIV (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

### 4.4.3 Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs 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).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

### 4.4.4 Reducción del control del ciclo

Con todos los AOCs puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de alrededor de tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten u ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces se deberán considerar causas no hormonales e indicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir neoplasia o embarazo, las cuales pueden incluir el raspado.

En algunas mujeres puede no ocurrir sangrado por supresión durante el intervalo sin ingesta de comprimidos. Si la paciente ha tomado el AOC de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que esté embarazada. No obstante, si el AOC 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 excluir un embarazo antes de continuar con el uso del AOC.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### 4.5.1 Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden resultar en sangrado por disrupción 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 clearance de hormonas sexuales (por ej., hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también con 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 AOC 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]) 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 AOC, la mujer deberá empezar el envase siguiente de AOCs 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 verse afectadas (por ej., ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Nota: Se deberá consultar la información para prescribir de los medicamentos 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 plasmáticos de proteínas



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

(transportadoras), por ej. globulina transportadora de 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 Novial no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Novial, 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 AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron AOCs accidentalmente durante el primer trimestre del embarazo.

Los AOCs 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 AOCs 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 más serios asociados con el uso de AOCs que fueron informados en usuarias de Novial o usuarias de AOC en general se encuentran en la tabla de abajo[1]:

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 |

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

[1] 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 y precauciones de uso". Estos incluyen: trastornos tromboembólicos venosos; trastornos tromboembólicos arteriales; hipertensión; tumores hormono dependientes (por ejemplo, tumores de hígado, cáncer de mama); cloasma.

## 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

El efecto anticonceptivo de los AOCs 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 AOCs 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. Aparte de esto, con la dosis más alta de los AOCs (50 µg de etinilestradiol) existe evidencia de un riesgo reducido de tumores fibroquisticos de los senos, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico y cáncer endometrial y ovárico.

Aún queda por confirmar si esto es aplicable para los AOCs de dosis más bajas.

En los estudios clínicos se demostró que Novial reducía significativamente los parámetros androgénicos 3-α androstenediol-glucurónido, androstenediona, DHEA-S y testosterona libre.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

#### 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 a las 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 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 de distribución aparente 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 clearance 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 DE ESTADO CONSTANTE*

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 constante durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

*CONDICIONES DE ESTADO CONSTANTE*
Se alcanzan concentraciones de estado constante 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 deberá tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Listado de excipientes

NÚCLEO DEL COMPRIMIDO
d-l alfa-tocoferol; lactosa monohidrato; almidón de papa; polividona; dióxido de silicio coloidal; ácido esteárico
RECUBRIMIENTO
Óxido de hierro rojo (E172)*; óxido de hierro amarillo (E172)**; hipromelosa; macrogol 400; talco, dióxido de titanio (E171)

* sólo en los comprimidos que contienen 0,100 mg de desogestrel/0,030 mg de etinilestradiol (Comprimidos rojos)

** sólo en los comprimidos que contienen 0,050 mg de desogestrel/0,035 mg de etinilestradiol. (Comprimidos amarillos)

La cantidad diaria de lactosa (< 65 mg) es tal que es muy improbable que las mujeres con intolerancia a la lactosa experimenten problemas.

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### 6.3 Período de estabilidad

3 años

### 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a una temperatura de 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: 21 comprimidos.

Cada blister contiene 21 comprimidos (7 comprimidos amarillos, 7 rojos y 7 blancos)

## 7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2008

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL