

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MAITE**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Acetato de clormadinona.....2 mg

Etinilestradiol.....0,03 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidratada, Almidón parcialmente pregelatinizado, Edetato disódico, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro amarillo) c.s.p.

Este producto es equivalente terapéutico.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**- Farmacodinamia**

La ingesta continua de acetato de clormadinona + etinilestradiol durante 21 días inhibe la secreción hipofisiaria de FSH y LH, y por lo tanto la ovulación. El endometrio prolifera y sufre una transformación secretora. La consistencia del moco cervical cambia.

Esto evita la migración de los espermatozoides a través del canal cervical y altera la motilidad de los espermatozoides. La dosis diaria más baja de acetato de clormadinona para completar la inhibición de la ovulación es de 1,7 mg. La dosis para la transformación completa del endometrio es de 25 mg por ciclo. El acetato de clormadinona es un progestágeno anti-androgénico. Tiene una alta afinidad por el receptor de progesterona, una baja afinidad por el receptor de glucocorticoides y ninguna afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Su efecto anti-androgénico se basa en algunos mecanismos. El primero es evitar la internalización de los andrógenos a través de la membrana celular. El segundo es la acción en los receptores nucleares de andrógenos, desplazando las hormonas de sus receptores y realizando el fenómeno de "Down regulation" en estos receptores. En tercer lugar, acetato de clormadinona bloquea parcialmente la acción de la enzima 5 alfa reductasa, impidiendo la conversión de andrógenos en su forma biológica más potente. El cuarto mecanismo es la supresión de la producción de gonadotropinas inhibiendo la secreción de andrógenos en los ovarios y las glándulas suprarrenales. Por otra parte, la presencia de etinilestradiol conduce a una mayor producción de enzimas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), lo que reduce los niveles circulantes de testosterona libre. Durante los estudios de eficacia y tolerabilidad, se observó el efecto positivo conocido de acetato de clormadinona sobre alteraciones cutáneas y androgénicos como acné y seborrea.

**- Farmacocinética**

*Acetato de clormadinona (ACM)*

*Absorción*

Con la administración oral, ACM es rápida y casi completamente absorbido. La biodisponibilidad sistémica de ACM es alta debido a que este fármaco no está sujeto a metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas.

#### *Distribución*

La unión de ACM a las proteínas plasmáticas humanas, en particular la albúmina, es mayor al 95 %. El ACM no tiene afinidad de unión por la SHBG o CBG. La ACM se almacena principalmente en el tejido adiposo.

#### *Metabolismo*

Diversos procesos de reducción, oxidación y conjugación a glucurónidos y sulfatos resultan en una variedad de metabolitos. Los principales metabolitos en el plasma humano son 3 -alfa y 3 -beta -hidroxi- ACM con una vida media biológica que no difieren esencialmente de la vida media de ACM sin metabolizar. Los metabolitos 3 – hidroxi muestran actividad anti-androgénica similar al propio ACM. En la orina, los metabolitos aparecen principalmente como conjugados. Tras la fragmentación enzimática, el principal metabolito es 2 -alfa- hidroxi- ACM además de los metabolitos de 3 -hidroxi y dihidroxi.

#### *Eliminación*

El ACM es eliminado del plasma con una vida media de aproximadamente 34 horas (después de una dosis única), y aproximadamente 36 a 39 horas (después de dosis múltiples). Después de la administración oral, la ACM y sus metabolitos se excretan por los riñones, así como las heces en cantidades aproximadamente iguales.

### *Etinilestradiol (EE)*

#### *Absorción*

El EE es rápido y casi completamente absorbido después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas medias se alcanzan después de 1,5 horas. Como resultado de la conjugación pre- sistémica y el metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de sólo 40 % y está sujeto a variación interindividual considerable (20-65 %).

#### *Distribución*

Las concentraciones plasmáticas de EE reportadas en la literatura varían considerablemente. Aproximadamente el 98 % de EE se une a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.

#### *Metabolismo*

De la misma forma que los estrógenos naturales, EE se biotransforma por hidroxilación (mediado por el citocromo P- 450) en el anillo aromático. El metabolito principal es la 2-hidroxi-EE, que se metaboliza a otros metabolitos y conjugados. EE sufre conjugación pre-sistémica tanto en la mucosa del intestino delgado y el hígado. En la orina, son encontrados principalmente glucurónidos y en la bilis y plasma principalmente sulfatos.

#### *Eliminación*

La vida media plasmática de EE es de aproximadamente 12-14 horas. EE se excreta por los riñones y las heces en la proporción 2:3. El sulfato de EE se excreta en la bilis después de la hidrólisis por las bacterias intestinales y está sujeto a la circulación enterohepática.

### *Datos de Seguridad Pre-Clínica*

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las diferencias pronunciadas entre las especies animales experimentales, en relación a los humanos, los resultados de los estudios animales con estrógenos presentan apenas valor predictivo limitado para los seres humanos. El etinilestradiol, un estrógeno sintético, a menudo se utiliza en los anticonceptivos orales, tiene

efectos embrietales en animales de laboratorio, incluso a dosis relativamente bajas. No se observaron anomalías en el tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. Estos efectos se consideran especies específicas.

El acetato de clormadinona mostró efectos embrietales en conejos, ratas y ratones. Además, se observó teratogenicidad y efectos embriotóxicos en conejos y, con la dosis más baja ensayada (1 mg/kg/día) en ratones. La importancia de estos hallazgos para la administración en humanos no está clara.

Los datos preclínicos de estudios convencionales de toxicidad crónica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron riesgos especiales para los seres humanos más allá de los descritos en este prospecto.

#### VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso oral

#### USO ADULTO

#### CLASIFICACIÓN

Progestágenos y estrógenos de combinaciones fijas.

Código ATC: G03AA15

#### INDICACIONES

Prevención del embarazo y es útil para tratar signos de androgenización como el acné.

#### DOSIFICACIÓN

Como para todos los inhibidores de la ovulación, pueden ocurrir errores y olvidos en la administración y, por tanto, no puede esperarse 100% de eficacia del método.

#### Posología

Un comprimido recubierto debe tomarse a la misma hora cada día (preferentemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguido por una pausa de siete días en los cuales no se toma ningún comprimido recubierto. Deberá ocurrir un sangrado por privación parecido a la menstruación dos a cuatro días después de la última administración del comprimido recubierto. Después del intervalo de siete días sin medicación, deberá continuar la administración con el siguiente estuche de acetato de clormadinona + etinilestradiol, independientemente si el sangrado se ha detenido o no.

Los comprimidos recubiertos se deben extraer del envase en la posición marcada con el día de la semana correspondiente e ingerir íntegramente, si es necesario con un poco de líquido. Los comprimidos recubiertos se deben tomar diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.

#### Iniciación de la administración de los comprimidos recubiertos

- Sin administración previa de un anticonceptivo hormonal (en el último ciclo menstrual): El primer comprimido recubierto se debe tomar en el día 1 del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día

de sangrado de la menstruación. Si la primera tableta recubierta se toma en el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y también continúa durante el intervalo de siete días sin fármaco. El primer comprimido recubierto también puede tomarse en el segundo hasta quinto día de la menstruación, sin importar si el sangrado se ha detenido o no. En este caso, las medidas anticonceptivas mecánicas adicionales se deben tomar durante los primeros siete días de dosificación. Si la menstruación comenzó hace más de cinco días entonces la mujer debe ser advertida de esperar hasta el siguiente período menstrual antes de empezar a tomar el acetato de clormadinona + etinilestradiol.

#### Cambio de otro contraceptivo hormonal a acetato de clormadinona + etinilestradiol

Intercambio de otro anticonceptivo hormonal combinado: La mujer debe iniciar la toma de acetato clormadinona + etinilestradiol el día después del intervalo usual en el que no se toman comprimidos o el intervalo de comprimidos placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

#### - Cambio de una píldora con progestina sola (“POP”):

El primer comprimido recubierto de acetato clormadinona + etinilestradiol debe tomarse el día después de haber terminado de tomar el preparado de progestágeno solo. Durante los primeros siete días deben utilizarse medidas anticonceptivas de barrera adicionales.

#### - Cambio de un anticonceptivo hormonal inyectable o implantable:

La administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol se puede iniciar el día de retiro del implante o el día que se tenía prevista la inyección. Se deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera los primeros 7 días de la administración.

#### Después de un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre, la administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol puede iniciarse inmediatamente. En este caso, no hay métodos anticonceptivos adicionales que se requieran.

#### Después del parto o después de un aborto en el segundo trimestre

Después del parto, las mujeres que no amamantan pueden iniciar la administración 21-28 días después del parto, en cuyo caso no es necesario utilizar un método anticonceptivo mecánico adicional.

Si la administración inicia a más de 28 días después del parto, se necesitan métodos anticonceptivos mecánicos adicionales durante los primeros siete días. Si una mujer ya ha tenido relaciones sexuales, el embarazo debe ser descartado o ella debe esperar hasta la siguiente menstruación antes de iniciar la administración.

#### Lactancia

Acetato de clormadinona + etinilestradiol no debe ser tomado por mujeres en periodo de lactancia.

Después de la suspensión de acetato de clormadinona + etinilestradiol.

Después de la suspensión de acetato de clormadinona + etinilestradiol, el ciclo actual se puede extender por alrededor de una semana.

#### Administración irregular del medicamento

Si una usuaria se olvida de tomar un comprimido recubierto, pero lo toma dentro de un plazo de 12 horas, no es necesario el uso de métodos anticonceptivos adicionales. Las usuarias deben seguir tomando los comprimidos recubiertos, como de costumbre.

Si el intervalo de toma usual supera las 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de los comprimidos recubiertos olvidados puede ser guiado por dos reglas básicas a seguir:

1. Las tabletas no deben interrumpirse durante más de 7 días
2. Se requiere tomar los comprimidos durante 7 días sin interrupción de comprimidos para lograr una adecuada supresión del eje hipotálamo – pituitaria - ovario.

El último comprimido recubierto olvidado debe tomarse inmediatamente, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Los demás comprimidos recubiertos deben tomarse como de costumbre. Adicionalmente, deberán tomarse medidas anticonceptivas mecánicas, por ejemplo, preservativos, deben ser utilizados durante los siguientes siete días. Si las pastillas se olvidan en la semana 1 del ciclo y hay una relación sexual en los siete días anteriores al olvido del comprimido (incluyendo el intervalo sin medicación), la posibilidad de embarazo debe ser considerada. Mientras más comprimidos se olviden y mientras más cerca esté al intervalo regular sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

Si el paquete actual tiene menos de siete comprimidos, el siguiente envase de acetato de clormadinona + etinilestradiol debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe haber ningún espacio entre los envases.

Probablemente no se produzca hemorragia por privación normal hasta que se haya terminado el segundo envase, sin embargo, se puede producir hemorragia por disrupción o "manchado" con frecuencia durante la administración de los comprimidos. Si la hemorragia por privación no se produce después de tomar el segundo envase, una prueba de embarazo debe ser realizada.

#### Orientaciones en caso de vomito o diarrea

Si se producen vómitos en un plazo de 4 horas después de la administración de tabletas o si se desarrolla diarrea severa, la absorción puede ser incompleta y ya no será posible garantizar la anticoncepción fiable. En este caso, las directrices de la "administración irregular de la droga" (véase más arriba) se deben seguir. La administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol debe mantenerse.

#### Como atrasar un sangramiento por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase blíster de acetato clormadinona + etinilestradiol sin dejar ningún intervalo de descanso entre la toma de comprimidos. La prolongación de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo envase. Durante esta prolongación de la toma, la mujer puede experimentar hemorragia

por interrupción o manchado (spotting). A continuación se deja el intervalo de descanso habitual entre comprimidos de 7 días y se reanuda la toma regular de acetato de clormadinona + etinilestradiol.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada conforme a su ciclo actual, debe acortar el siguiente intervalo de descanso entre la toma de comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por interrupción o manchado durante la toma del siguiente envase (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

#### EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

a) Los estudios clínicos con acetato de clormadinona + etinilestradiol demostraron que los efectos secundarios más comunes (> 20 %) fueron sangrado por interrupción, “manchado”, dolor de cabeza y molestias en las mamas. La pérdida de sangre irregular generalmente disminuye con el consumo continuo de acetato de clormadinona + etinilestradiol.

b) Se comunicaron los siguientes efectos adversos después de la administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol en un estudio clínico de 1.629 mujeres.

#### *Reacción más común (≥1/10):*

Trastornos gastrointestinales: náusea;

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: sangramiento vaginal, dismenorrea, amenorrea.

#### *Reacción común (≥1/100 a <1/10):*

Trastornos psiquiátricos: humor deprimido, nervosismo, irritación;

Trastornos del sistema nervioso: mareos, jaqueca;

Trastornos oculares: disturbios visuales;

Trastornos gastrointestinales: vómitos;

Trastornos cutáneos y subcutáneos: acné;

Trastornos musculo esqueléticos y tejido conjuntivo: sensación de peso;

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: dolor abdominal inferior;

Trastornos vasculares: aumento de la presión sanguínea.

Trastornos generales: fatiga, edema, aumento de peso.

#### *Reacción poco común (≥1/1.000 a <1/100):*

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad al medicamento, incluyendo reacciones cutáneas alérgicas;

Trastornos psiquiátricos: disminución de la libido;

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea;

Trastornos cutáneos y subcutáneos: disturbios de pigmentación, cloasma, alopecia, piel seca e hiperhidrosis;

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en las costillas, disturbios musculares;

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: galactorrea, fibroadenoma de la mama, candidiasis vaginal;

Trastornos del metabolismo y nutrición: alteraciones en los lípidos sanguíneos, incluyendo hipertrigliceridemia.

*Reacción rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/100$ ):*

Trastornos del metabolismo y nutrición: aumento del apetito;

Trastornos oculares: conjuntivitis, intolerancia a lentes de contacto;

Trastornos del oído y del laberinto: pérdida auditiva repentina, tinitus;

Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión, colapso cardiovascular, venas varicosas, trombosis venosa;

Trastornos cutáneos y subcutáneos: urticaria, eczema, eritema, prurito, psoriasis grave, hipertricosis;

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: aumento de las mamas, vulvovaginitis, menorragia, síndrome pre-menstrual.

*Reacción muy rara ( $< 1/10.000$ ):*

Trastornos cutáneos y subcutáneos: eritema nudoso.

c) También fueron relatados los siguientes efectos adversos con la administración de contraceptivos orales combinados incluyendo 0,03 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona:

- Se sabe que la administración de contraceptivos orales combinados está asociada a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso y arterial (por ejemplo, trombosis venosa, embolia pulmonar, AVC, infarto del miocardio). Ese riesgo también puede ser aumentado por otros factores ya mencionados en Advertencias y Precauciones.

- Un incremento en el riesgo de enfermedades del tracto biliar ha sido reportado en algunos estudios con la administración a largo plazo de AOCs.

En raros casos tumores benignos del hígado, y más raramente, tumores malignos de hígado han sido observados después de la administración de anticonceptivos hormonales, y en casos aislados han resultado en hemorragia intraabdominal que amenaza la vida.

Empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

## CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar en caso de que las enfermedades que se describen a continuación. El acetato de clormadinona + etinilestradiol debe suspenderse inmediatamente si una de estas condiciones se produce durante la administración:

- Presencia de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV):

- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulante) o historia de (ejemplo. trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar).

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida de tromboembolia venosa, como resistencia a proteína C activada, incluyendo el factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.

- Alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo.

- Presencia de riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual o historia de tromboembolismo arterial (ejemplo, infarto de miocardio) o condición prodrómica (ejemplo, angina pectoris).
  - Enfermedad cerebrovascular: accidente vascular cerebral (AVC) actual, historia de AVC o condición prodrómica (ejemplo, ataque isquémico transitorio).
  - predisposición hereditaria o adquirida conocida para tromboembolismo arterial, tales como hiperhomocisteinemia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) (anticuerpos anticardiolipinas; lupus anticoagulante).
  - historia de jaqueca con síntomas neurológicos focales.
  - alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a factores de riesgo múltiples o a la presencia de un factor de riesgo grave tales como: diabetes mellitus con alteraciones vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia grave.
  
- Diabetes mellitus no controlada.
- Hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente sobre 140/90 mmHg).
- Hepatitis, ictericia, trastorno de la función hepática hasta que los valores de la función hepática retornen a lo normal;
- Prurito generalizado, colestasis, en particular durante un embarazo previo o terapia estrogénica.
- Síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, disturbios del flujo biliar;
- Historia previa o actual de tumores hepáticos.
- Dolor epigástrico intenso, aumento del hígado o síntomas de hemorragia intraabdominal.
- Primera aparición o recurrencia de porfiria (todas las tres formas, en particular la porfiria adquirida).
- Presencia o historia de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de la mama o del útero.
- Trastornos graves del metabolismo lipídico.
- Pancreatitis o historia de esa condición, asociada a hipertrigliceridemia grave.
- Síntomas por primera vez de cefalea, jaqueca u ocurrencia más frecuente de cefalea intensa.
- Historia de jaqueca con síntomas neurológicos focales (jaqueca con aura).
- Trastorno sensoriales agudos, por ejemplo, trastornos visuales o auditivos.
- Trastornos motores (particularmente parálisis).
- Aumento de convulsiones epilépticas.
- Depresión grave.
- Otosclerosis que empeoró durante embarazos previos.
- Amenorrea inexplicada.
- Hiperplasia endometrial.
- Sangramiento genital inexplicado.
- Hipersensibilidad a acetato de clormadinona, etinilestradiol o cualquier de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o factores de riesgo múltiples para trombosis venosa o arterial pueden constituir una contraindicación.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



La decisión de prescribir acetato de clormadinona + etinilestradiol debe tomar en consideración los factores de riesgo actuales individuales de la paciente, particularmente aquellos como tromboembolismo venoso, y como este riesgo de usar acetato de clormadinona + etinilestradiol es comparable con otros anticonceptivos orales combinados (véase Contraindicaciones y Precauciones).

#### Advertencias

Fumar aumenta el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del anticonceptivo oral combinado (AOC). Este riesgo aumenta con el aumento de la edad y del consumo de cigarrillos y es muy pronunciado en mujeres sobre 35 años. Las mujeres sobre 35 años fumadoras deben utilizar otros métodos anticonceptivos.

La administración de AOC está asociada a riesgo aumentado de varias enfermedades graves, como infarto al miocardio, tromboembolismo, AVC o neoplasias hepáticas. Otros factores de riesgo como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan considerablemente el riesgo de morbilidad.

En presencia de factores de riesgo/enfermedades mencionadas a continuación, la ventaja de la administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol debe sopesarse frente a los riesgos y debe ser discutido con la paciente antes de comenzar a tomar los comprimidos recubiertos. Si estas enfermedades o factores de riesgo se desarrollan o empeoran durante la administración, la usuaria debe consultar a su médico. El médico debe decidir si el tratamiento debe interrumpirse.

#### Tromboembolismo y otras enfermedades Vasculares

Los resultados de los estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la administración de anticonceptivos orales y el aumento del riesgo de enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos son raros. Fue reportado un evento extremadamente raro, trombosis en otros vasos sanguíneos en usuarias de AOC, tales como venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, o de retina.

#### Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) está relacionado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación al no uso. Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretindrona se asocian con riesgos más bajos de TEV. No se sabe cómo el riesgo con etinilestradiol 0,03 mg y 2 mg de acetato de clormadinona se compara con estos productos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier producto de aquellos conocidamente de riesgo más bajo de TEV debe tomarse sólo después de una conversación con la paciente para asegurar de que entiende los riesgos de TEV con los AOCs, como sus factores de riesgo actuales influyen este riesgo y que el riesgo TEV es mayor en el primer año de uso. Hay evidencia de que el riesgo se incrementa cuando el AOC se retoma después de una pausa de uso de 4 semanas o más.

En las mujeres que usan un anticonceptivo oral combinado, no embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 desarrollará un episodio de TEV durante el período de un año. Entre tanto, en cualquier mujer individualmente el riesgo puede ser mucho mayor, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver más abajo).

Estudios epidemiológicos en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de dosis baja (< 50 mcg de etinilestradiol) encontraron que 6 a 12 de cada 10.000 mujeres desarrollará TEV en el periodo de un año.

Cerca de 6 de cada 10.000 mujeres que usan un AOC conteniendo levonorgestrel, podrán desarrollar un episodio de TEV en un año.

No se conoce todavía el riesgo de los AOC que contienen clormadinona comparado con el riesgo de los AOC que contienen levonorgestrel.

El número de episodios de TEV por año en las usuarias que utilizan AOC de baja dosis, es menor que el número esperado en las mujeres durante el embarazo o en el período postparto.

TEV puede ser fatal en 1-2% de casos<sup>1</sup>. Punto medio del intervalo de 5-7 por 10.000 mujeres/año, en base a un riesgo relativo a AOC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3.6.

#### Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones de tromboembolismo venosos en usuarias de AOC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, especialmente si hay múltiples factores de riesgo (ver tabla).

El acetato de clormadinona + etinilestradiol está contraindicado si una mujer tiene factores de riesgo múltiple que la coloquen en alto riesgo de trombosis venosa. 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 el riesgo total de TEV debe ser considerado. Si el equilibrio riesgos y beneficio es considerado negativo, un AOC no debe ser prescrito.

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo aumenta sustancialmente con el aumento del IMC. Particularmente importante considerar si están presente también otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o la pelvis, o neurocirugía o trauma importante.  Nota: Inmovilización temporal incluyendo viajes aéreos superiores a 4 horas también pueden ser un factor de riesgo para TEV, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable discontinuar el uso de parches, píldoras/anillos (en caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas de antelación) y no recomenzar hasta dos semanas después de completa re-movilización. Otro método anticonceptivo debe ser usado para evitar el embarazo no deseado.  Tratamiento antitrombótico debe ser considerado si acetato de clormadinona + etinilestradiol no ha sido suspendido anticipadamente.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en los hermanos o padres, especialmente en edades relativamente jóvenes, menor de 50 años)	Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo AOC.

Otras condiciones médicas asociadas con TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad falciforme.
Edad aumentada	Particularmente sobre los 35 años.

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

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo y en particular 6 semanas después del parto debe ser considerado.

#### Síntomas de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

En presencia de los síntomas las mujeres deben ser orientadas a buscar atención médica urgente e informar al profesional de la salud que está tomando un AOC.

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

- Edema de una pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna que puede ser sentida solamente al estar de pie o caminar.
- Aumento de temperatura en la pierna afectada; piel enrojecida o descolorida en la pierna.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir:

- Inicio rápido de dificultad respiratoria inexplicable o respiración acelerada.
- Tos súbita que puede estar asociada con hemoptisis (expectoración de sangre al toser).
- Dolor agudo en el pecho.
- Vértigo o mareo severo.
- Palpitaciones cardíacas rápidas o irregulares.

Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden ser mal interpretados como eventos más comunes o menos graves (como infecciones de las vías respiratorias).

Otras señales de oclusión vascular pueden incluir dolor súbito, hinchazón y ligera coloración azulada de un borde.

En el caso de la obstrucción vascular en la región ocular, los síntomas pueden variar desde visión borrosa sin dolor que puede progresar a la pérdida de la visión. A veces, la pérdida de la visión puede ocurrir casi inmediatamente.

#### Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de anticonceptivos orales combinados con un mayor riesgo para arterial (infarto de miocardio) o un accidente cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio). Eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

#### Factores de riesgo para TEA

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta en las mujeres con factores de riesgo (ver tabla). El acetato de clormadinona + etinilestradiol está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de TEA que las ponen en alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento en el riesgo es mayor que la suma de

los factores individuales, en este caso, el riesgo total de la misma debe ser considerada. Si el equilibrio entre beneficios y riesgos se considera negativo un AOC no debe ser prescrito.

Factor de riesgo	Comentario
Edad aumentada	Particularmente sobre 35 años
Tabaquismo	Mujeres deben ser aconsejadas a no fumar si ella deseara usar un AOC. Mujeres sobre 35 años que continúan fumando deben ser aconsejadas a utilizar un método anticonceptivo diferente.
<b>Hipertensión</b>	
Obesidad (índice de masa corporal IMC - sobre 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo aumenta substancialmente con el aumento del IMC. Particularmente importante considerar si están presente también otros factores de riesgo.
Historia familiar positiva (tromboembolismo venoso en los hermanos o padres, especialmente en edades relativamente jóvenes, menor de 50 años)	Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo AOC.
Jaqueca	Un aumento en la jaqueca o gravedad de la jaqueca durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un evento vascular cerebral) puede ser una razón para la discontinuación inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos adversos vasculares.	Diabetes mellitus, Hiperhomocisteinemia, dolencia cardíaca vulvar y fibrilación atrial, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

#### Síntomas de TEA

En los eventos de síntomas, la mujer debe ser orientada y buscar atención médica de urgencia e informar al profesional de la salud que está tomando un AOC.

Los síntomas de un accidente vascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentina de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- Dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- Confusión repentina, dificultad para hablar o entender;
- Dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos;
- Dolor de cabeza repentino, severo o prolongado, sin causa conocida;
- Pérdida de la conciencia o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el evento es un ataque isquémico transitorio.

Síntomas de infarto del miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, malestar, presión, peso, sensación de plenitud en el pecho, brazo o región retroesternal;
- Malestar en el pecho, que se irradia a la espalda, la mandíbula, el cuello, el brazo o el estómago;
- Sensación de plenitud, indigestión o asfixia;
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- Extrema debilidad, ansiedad o dificultad para respirar;
- Ritmo cardíaco rápido o irregular.

Usuaris de AOC deben ser informados de que deben consultar a su médico en caso de un posible evento de síntomas de trombosis. El acetato de clormadinona + etinilestradiol se debe suspender en caso de trombosis supuesta o confirmada.

### Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino en las mujeres infectadas por el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, aún existe controversia sobre el grado en que este hallazgo se ve influenciado por efectos interferentes (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de métodos anticonceptivos mecánicos). Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de cáncer de mama en las mujeres que actualmente hacen uso de AOC. El aumento de riesgo disminuye gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el uso de AOC, este riesgo retorna al relacionado con la edad. Esto es debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el número de casos de cáncer de mama diagnosticado en mujeres usando AOC es menor en relación con el riesgo total de cáncer de mama. En raros casos se han reportado casos de tumores benignos de hígado y más raros todavía casos malignos, se ha informado de tumores en el hígado durante la administración de anticonceptivos orales. En casos aislados, estos tumores han llevado a hemorragia intraabdominal con riesgo de vida. En caso de dolor abdominal severo que no cede espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, la posibilidad de un tumor hepático debe tenerse en cuenta y se debe interrumpir el uso de acetato de clormadinona + etinilestradiol.

### Otras enfermedades

Muchas mujeres que toman anticonceptivos orales tienen un ligero aumento de la presión arterial; sin embargo, un aumento clínicamente significativo es raro. La relación entre la administración de anticonceptivos orales y la hipertensión clínicamente manifiesta no ha sido confirmada hasta el momento. Si hay aumento clínicamente significativo de presión arterial durante la administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol, el anticonceptivo debe interrumpirse y la hipertensión tratada. El acetato de clormadinona + etinilestradiol puede seguir siendo administrado si los valores de presión arterial vuelven a la normalidad con el tratamiento antihipertensivo.

En las mujeres con historia gestacional de herpes puede reaparecer durante la administración del AOC.

En las mujeres con historia de hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta enfermedad, el riesgo de pancreatitis se incrementa durante la administración de AOC. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AOC hasta que los valores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica que ocurre primero durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales requiere suspender los AOC. El uso de AOC puede afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, los diabéticos deben vigilarse estrechamente al tomar anticonceptivos hormonales. La aparición de cloasma, particularmente en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo es inusual. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar y ultravioleta durante la administración de anticonceptivos hormonales.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Precauciones

La administración de estrógeno o combinaciones estrógeno/progestágeno puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/condiciones. La supervisión médica especial es necesaria en los casos de:

- epilepsia;
- esclerosis múltiple;
- tetania;
- jaquecas;
- asma;
- insuficiencia cardíaca o renal;
- corea menor;
- diabetes mellitus;
- enfermedades hepáticas;
- dislipoproteinemia;
- enfermedades autoinmunes (incluido lupus eritematoso sistémico);
- obesidad;
- hipertensión;
- endometriosis;
- varicosis;
- flebitis;
- trastornos de la coagulación sanguínea;
- mastopatía;
- mioma uterino;
- herpes gestacional;
- depresión
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

### Examen médico

Antes de iniciar o reanudar el uso del acetato de clormadinona + etinilestradiol se debe realizar un examen médico completo de la mujer (incluidos los antecedentes familiares) y el embarazo debe ser excluido. La presión arterial debe ser medida y un examen físico se debe realizar, guiado por las contraindicaciones y advertencias. Esto debe repetirse cada año durante el uso del acetato de clormadinona + etinilestradiol. Un examen médico regular también es necesario debido a las contraindicaciones (por ejemplo, un ataque isquémico transitorio) o factores de riesgo (antecedentes de trombosis venosa o arterial en la familia) pueden producirse a partir de la primera administración del anticonceptivo hormonal.

El examen médico debe incluir la medición de presión arterial, examen de los senos, abdomen y genitales internos y externos, frotis cervical y pruebas de laboratorio apropiadas.

Es importante informar a la mujer de la trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de acetato de clormadinona + etinilestradiol en comparación con otros anticonceptivos orales combinados, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

La mujer también debe ser instruida para leer cuidadosamente la etiqueta y seguir los consejos dados. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en la práctica clínica establecida y adaptarse a cada mujer individualmente.

La mujer debe ser informada de que las administraciones de anticonceptivos hormonales no protegen contra la infección por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

#### Eficacia comprometida

La omisión de un comprimido recubierto, vómitos o trastornos intestinales como diarrea, administración concomitante prolongada de ciertos medicamentos o, en casos muy raros trastornos metabólicos puede poner en peligro la eficacia anticonceptiva.

#### Impacto sobre el control del ciclo

- Sangrado y “spotting”:

Todos los anticonceptivos orales pueden causar sangrado vaginal irregular (sangrado/“manchado”), sobre todo en los primeros ciclos de administración. Por lo tanto, una evaluación médica de los ciclos irregulares sólo debe realizarse después de un período de adaptación de unos tres ciclos. Si durante la administración de acetato de clormadinona + etinilestradiol el sangrado de escape persiste o se producen tras ciclos previamente regulares, se debe realizar un examen para descartar un embarazo o un trastorno orgánico.

Tras descartar embarazo y un trastorno orgánico, acetato de clormadinona + etinilestradiol puede ser administrado o intercambiado por otra preparación.

El sangrado intraciclo puede ser una señal de eficacia anticonceptiva comprometida.

#### Ausencia de sangramiento por privación:

Después de 21 días de tratamiento ocurre generalmente la hemorragia por privación. Ocasionalmente y en particular durante los primeros meses de administración, la hemorragia por privación puede que no aparezca. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ningún comprimido recubierto, no se ha ampliado el periodo de descanso de 7 días, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de clormadinona + etinilestradiol. Si no se administró acetato de clormadinona + etinilestradiol de acuerdo a las instrucciones previo a la primera ausencia de hemorragia por privación, o la hemorragia por privación no ocurre en dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

Fitoterapéuticos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser tomados junto con acetato de clormadinona + etinilestradiol.

#### Efectos en la capacidad de dirigir vehículos y utilizar máquinas

No se sabe si los anticonceptivos orales combinados tienen efectos negativos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

#### Embarazo y lactancia

El acetato de clormadinona + etinilestradiol no está indicado durante el embarazo. Antes de usar la droga, el embarazo debe ser descartado. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con acetato de clormadinona + etinilestradiol, el fármaco debe interrumpirse inmediatamente. Estudios epidemiológicos extensos no han mostrado ninguna evidencia clínica de efectos teratogénicos o fetotóxicos cuando los estrógenos se tomaron accidentalmente durante el embarazo en combinación con otros progestágenos en dosis similares a las de acetato de clormadinona + etinilestradiol. Aunque los experimentos en animales han mostrado evidencia de toxicidad para la función reproductiva, los datos clínicos de más de 330 embarazos humanos expuestos a acetato de clormadinona no mostraron efectos embriotóxicos.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso durante el puerperio debe ser considerado cuando se reinicia el acetato de clormadinona + etinilestradiol.

La lactancia puede verse afectada por los estrógenos, ya que pueden afectar a la cantidad y composición de la leche materna. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y puede afectar al niño. Por lo tanto, acetato de clormadinona + etinilestradiol no deben utilizarse durante la lactancia.

#### INTERACCIONES

Las interacciones del etinilestradiol, el componente estrogénico de acetato de clormadinona + etinilestradiol, con otros medicamentos podrían incrementar o reducir la concentración sérica de etinilestradiol. Si es necesario el tratamiento prolongado con estas sustancias activas, deberán usarse métodos anticonceptivos no hormonales. La reducción de la concentración sérica de etinilestradiol puede aumentar la frecuencia de hemorragia por disrupción y provocar desórdenes en el ciclo y afectar la eficacia anticonceptiva de acetato de clormadinona + etinilestradiol; concentraciones séricas elevadas de etinilestradiol pueden provocar un incremento en la frecuencia y severidad de las reacciones adversas.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden reducir la concentración sérica de etinilestradiol:

-Todos los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, metoclopramida) o afectan la absorción (por ejemplo, carbón activado), sustancias activas que inducen las enzimas microsomales hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (tales como carbamazepina, fenitoína y topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinilo, algunos inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) y la Hierba de San Juan.

-Ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina, tetraciclina) en algunas mujeres, posiblemente debido a la disminución de la circulación enterohepática producida por los estrógenos.

Cuando junto con acetato clormadinona + etinilestradiol sigue un tratamiento concomitante a corto plazo con estos medicamentos/sustancias activas, debe utilizarse un método anticonceptivo



mecánico adicional durante el tratamiento y los primeros siete días posteriores. Con principios activos que reducen la concentración sérica de etinilestradiol para inducir enzimas microsomaes hepáticas, métodos anticonceptivos de barrera adicionales se deben utilizar durante 28 días después del final del tratamiento.

Si se continúa con la administración del medicamento concomitante después de haber terminado los comprimidos del envase blíster del AOC, se debe empezar el siguiente envase del AOC sin dejar el intervalo de descanso habitual entre la toma de comprimidos.

Los siguientes productos/sustancias activas pueden aumentar la concentración sérica de etinilestradiol:

- Sustancias activas que inhiben la sulfonación de etinilestradiol en la pared intestinal, por ejemplo, ácido ascórbico o paracetamol;
- Atorvastatina (aumenta el AUC de etinilestradiol en un 20 %);
- Principios activos que inhiben las enzimas hepáticas microsomaes, como antimicóticos imidazólicos (por ejemplo, fluconazol), indinavir o troleandomicina.

El etinilestradiol puede afectar el metabolismo de otras sustancias

- Inhibiendo las enzimas microsomaes hepáticas y, consecuentemente, elevando la concentración sérica de las sustancias activas como diazepam (y otros benzodiazepínicos metabolizados por hidroxilación), ciclosporina, teofilina y prednisolona.
- Induciendo la glucuronidación hepática y, consecuentemente, reduciendo las concentraciones séricas de, por ejemplo, clofibrato, paracetamol, morfina y lorazepam.

Las exigencias de insulina o hipoglicemiantes orales pueden ser alteradas debido a los efectos sobre la tolerancia a la glucosa.

Esto también puede aplicarse a medicamentos tomados recientemente. Los folletos de otros medicamentos prescritos deben ser verificados para posibles interacciones con acetato de clormadinona + etinilestradiol.

#### Interacción con exámenes de laboratorio

Durante la administración de anticonceptivos orales combinados, los resultados de algunas pruebas de laboratorio pueden ser afectados, incluyendo pruebas de función hepática, adrenal y tiroidea, los niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras (por ejemplo, lipoproteínas SHBG), los parámetros del metabolismo de hidratos de carbono, coagulación y fibrinólisis. La naturaleza y magnitud dependen en parte de la naturaleza y la dosis de las hormonas utilizadas.

#### SOBREDOSIS

##### Síntomas

No hay información sobre los efectos tóxicos graves en el caso de sobredosis. Se pueden presentar los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en particular en las niñas, ligero sangrado vaginal.

##### Tratamiento

No existe un antídoto. Los síntomas deben ser tratados sintomáticamente. Puede ser necesario controlar los electrolitos y la función hepática en casos raros.

#### CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C. Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30°C. Proteger de la luz y humedad.