

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

MICROGYNON CD GRAGEAS

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Microgynon CD *grageas*

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada una de las 21 grageas activas de color beige contiene 0,15 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinilestradiol;

Cada una de las 7 grageas placebo de color blanco contiene excipientes.

Véanse los excipientes: en la sección 6.1.

3.- FORMA FARMACEUTICA

Grageas

4.- DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

4.2 Posología y forma de administración

Método de administración

Vía oral.

Pauta posológica

4.2.1 Cómo tomar Microgynon CD

Las grageas deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Las grageas se tomarán de forma continuada. Debe tomarse una gragea diaria durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día siguiente a la última gragea del envase previo. En general, la hemorragia por privación empieza normalmente el día 2-3 después de haber empezado las grageas de color blanco sin hormonas (última fila) y puede no haber finalizado antes de comenzar el próximo envase.

Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La tasa de falla puede aumentar si los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

4.2.2 Cómo empezar a tomar Microgynon CD

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior).

Las grageas se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir el primer día de la hemorragia menstrual).

4.2.3 Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna gragea

Las grageas de placebo olvidadas pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de grageas de placebo. La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de las grageas activas:

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de una gragea se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar la gragea en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando las siguientes grageas a las horas habituales.

Si la toma de una gragea se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de grageas se rige por estas dos normas básicas:

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

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

- **Semana 1**

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un condón o espermicida. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantas más grageas haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de grageas placebo, mayor es el riesgo de un embarazo.

- **Semana 2**

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada haya tomado las grageas correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así, o si ha olvidado más de 1 gragea, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la fase de grageas placebo. No obstante, ajustando el esquema de toma de grageas, aún se puede prevenir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada haya tomado todas las grageas correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

- 1. La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual hasta terminar las grageas activas de color beige. Se deben descartar las 7 grageas de placebo de color blanco y empezar el siguiente envase inmediatamente, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de grageas activas de color beige del segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma grageas.***
- 2. Se le puede aconsejar que deje de tomar las grageas de color beige del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar grageas, incluyendo en este periodo los días en que olvidó tomar las grageas, y luego comenzar con el siguiente envase.***

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de grageas, no presenta hemorragia por privación en la fase de grageas de color blanco sin hormonas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

4.2.4 Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la gragea activa de color beige, se deberán seguir los consejos para el caso en que se hayan olvidado la toma de grageas que se recogen en la Sección 4.2.3. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de grageas, tomará la gragea o grageas extra que necesite de otro envase.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Microgynon CD está sólo indicado después de la menarquia.

Pacientes geriátricas

No procede. Microgynon CD no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Microgynon CD está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también la sección "Contraindicaciones".

Pacientes con insuficiencia renal

Microgynon CD no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

4.3 Contraindicaciones

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo:

- presencia o antecedentes de episodios trombóticos / tromboembólicos arteriales o venosos (p.ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular;
- presencia o antecedentes de pródomos de una trombosis (p.ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho);
- la presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo");
- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales;
- diabetes mellitus con compromiso vascular;
- *hipertensión arterial severa o no controlada;*
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad;
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- neoplasias conocidas o sospechadas, influenciadas por los esteroides sexuales (p.ej., los órganos genitales o de las mamas);
- hemorragia vaginal sin diagnosticar;
- embarazo conocido o sospecha del mismo;
- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1 Advertencias

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de

AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis baja (<0.05mg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

El TEV puede ser fatal (en 1-2% de los casos).

Durante el empleo de todos los AOC, pueden aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. NO existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TEV) pueden ser: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar; aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos de inicio repentino con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento-tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente de un lado del cuerpo; confusión repentina; dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina

para caminar, mareo; pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, intensa y prolongada sin causa conocida;; colapso con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino; inflamación y ligera coloración azul en una extremidad; abdomen "agudo".

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

El riesgo de eventos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores:

- edad;
- tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- antecedentes familiares positivos (p.ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer deber ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC
- obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m^2);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión;
- migraña
- valvulopatía cardíaca
- fibrilación auricular
- ***enfermedad ocular de origen vascular***
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (en la sección 4.6 se ofrece información sobre "Embarazo y lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C

activada (PCa), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0.05 mg de etinilestradiol).

- Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p.ej., tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR= 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de 10 años siguientes a la suspensión del uso de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

- Otras entidades

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que emplean AOC de dosis bajas (que contengan < 0.05 mg de etinilestradiol). No obstante las mujeres diabéticas que toman AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Pueden producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Ha habido informes de casos clínicos de trombosis de la retina asociada con el uso de anticonceptivos orales que pueden conducir a la pérdida parcial o completa de la visión. Los anticonceptivos orales deben suspenderse si se produce una pérdida inexplicable parcial o completa de la visión; inicio de proptosis o diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Deben llevarse a cabo inmediatamente las medias diagnósticas y terapéuticas.

4.4.2 Examen / consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, guiado por las contraindicaciones (sección 4.3) y las advertencias (sección 4.4.1), y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p.ej., un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p.ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, **nivel de triglicéridos, función hepática**, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

4.4.3 Disminución de la eficacia

El efecto de los AOC puede disminuir p.ej., si la mujer olvida tomar las grageas de color beige que contienen hormonas (sección 4.2.3), en caso de alteraciones gastrointestinales (sección 4.2.4) o si toma medicación concomitante (sección 4.5.1)

4.4.4 Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no produzca hemorragia por privación durante la fase en que se están tomando las grageas de color blanco sin hormonas. Si se ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Microgynon CD

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben usar el método de barrera hasta 7 días después de la interrupción. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa el final de las grageas de color beige que contienen hormonas del envase de AOC, se deben omitir las grageas de color blanco sin hormonas y se debe comenzar el siguiente envase de AOC.

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC (inductores enzimáticos y antibióticos)

- *Inducción enzimática (aumento del metabolismo hepático):* Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p.ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

También se ha reportado que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej. nevirapina) y de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y sus combinaciones aumentan potencialmente el metabolismo hepático.

- *Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática):* En algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p.ej., penicilinas y tetraciclinas). De igual forma, sustancias que aceleren el tránsito gastrointestinal pueden disminuir las concentraciones séricas del etinilestradiol.

Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

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

Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej., la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales del laboratorio.

Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Microgynon CD no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Microgynon CD, deberá interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo elevado de defectos de nacimiento en hijos de madres emplearon AOC antes del embarazo, ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos.

4.8 Efectos secundarios

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección 4.4.1

Se han asociado el empleo de AOC con:

- Mayor riesgo de episodios tromboembólicos venoso y arteriales tales como infarto al miocardio, ictus, flebotrombosis, embolia pulmonar e hipertensión arterial.
- Mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical.
- Mayor riesgo de ser diagnosticada con cáncer de mama.

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:*

Órgano o sistema	Frecuente ($\geq 1/100$)	Poco frecuente ($> 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($< 1/1.00$)
Trastornos oculares			intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	náuseas, dolor abdominal	vómito, diarrea	
Trastornos inmunitarios			hipersensibilidad
Investigaciones	aumento de peso		disminución de peso
Trastornos del metabolismo y de		retención de líquidos	

la nutrición			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	migraña	
Trastornos psiquiátricos	estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo	disminución de la libido	aumento de la libido
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	hipersensibilidad y dolor en las mamas	hipertrofia de las mamas	flujo vaginal, secreción por las mamas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, urticaria	eritema nodoso, eritema multiforme

*Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse también en cuenta.

Se han reportado los siguientes eventos adversos serios en mujeres que usan AOC, los que se comentan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo":

- Trastornos tromboembólicos venosos
- Trastornos tromboembólicos arteriales
- Accidentes cerebrovasculares
- Hipertensión
- Hipertrigliceridemia
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Trastornos de la función hepática
- Cloasma

- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con un AOC no resulta concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cáncer de cuello uterino

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este número adicional es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información, ver las secciones "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

4.9 Sobredosificación

No ha habido reportes de efectos adversos graves debidos a una sobredosificación. Los síntomas que pueden ocurrir si se toma una sobredosis de grageas activas son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de diversos factores, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

Además de proteger contra el embarazo, los AOC tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (véase Advertencias, Efectos secundarios), pueden ser útiles al optar por un método de control de la natalidad. El ciclo es más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y la hemorragia menos intensa. Esto último puede reducir la incidencia de déficit de hierro. Así mismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0.05mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también aplica a los AOC de dosis bajas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Levonorgestrel

Absorción

Administrado por vía oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de cerca de 3-4 ng/**mL** se alcanzan

aproximadamente 1 hora después de una sola toma. La biodisponibilidad de levonorgestrel es prácticamente completa después de la administración oral.

Distribución

El levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo del 1,3% de las concentraciones totales del fármaco en suero está presente en forma de esteroide libre, aproximadamente el 64% se une a las SHBG de forma específica y alrededor del 35% se une a la albúmina de forma inespecífica. El aumento de las SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la proporción de levonorgestrel unido a las proteínas séricas, ocasionando un aumento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente de levonorgestrel es de aproximadamente 184-L después de la administración única.

Metabolismo

El levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo esteroideo. La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1,3 – 1,6 **mL**/min/kg.

Eliminación

Los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 20-23 horas. El levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de levonorgestrel se excretan por orina y bilis en una proporción de aproximadamente 1:1. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

Después de la ingestión diaria del fármaco, las concentraciones séricas aumentan aproximadamente tres a cuatro veces alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel está influida por la concentración de SHBG, que se eleva aproximadamente 1,7 veces después de la administración oral diaria de Microgynon CD. Este efecto lleva a una reducción de la tasa de depuración de aproximadamente 0,7 **mL**/min/kg en condiciones de equilibrio.

- Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 95pg/mL en el término de 1-2 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media del 45% con una variación interindividual importante de aproximadamente 20-65%

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparece calculado del etinilestradiol es de 2,8 – 8,6L 1/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7 mL/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de eliminación, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10 – 20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

Las concentraciones séricas de etinilestradiol aumentan ligeramente después de la administración oral diaria de Microgynon. La concentración máxima es de aproximadamente 114pg/mL al final de un ciclo de tratamiento. De acuerdo con la vida media variable de la fase de eliminación terminal del suero y a la ingestión diaria, los niveles séricos de equilibrio de etinilestradiol se alcanzan aproximadamente después de una semana.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, povidona 25.000, Talco, estearato de magnesio, Sacarosa, Povidona 700.000, Macrogol 6.000; Carbonato de calcio, Glicerol al 85%, Dióxido de titanio, Pigmento amarillo de óxido férrico, Cera glicolmontana.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C.

6.4 Naturaleza y contenido del recipiente

Las grageas de Microgynon CD se presentan en envases blíster formados por láminas transparentes de cloruro de polivinilo y láminas metálicas de aluminio (cara mate termosellable).

- Presentación

Estuche de cartulina impreso con envase blíster de aluminio/PVC que contiene 28 grageas.

6.5 Instrucciones de uso y manipulación

Todos los medicamentos deben conservarse adecuadamente y mantenerse fuera del alcance de los niños.

Información de folleto de Microgynon CD basada en CCDS 11 del 01-Dic-2009