

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Nordet[®]
Levonorgestrel/Etinilestradiol
Tabletas
0,150 mg; 0,030 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Nordet[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Levonorgestrel / Etinilestradiol

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Levonorgestrel</i>	<i>0,150 mg</i>
<i>Etinilestradiol</i>	<i>0,030 mg</i>
Excipiente c.s.p.	<i>1 tableta</i>

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Prevención del embarazo.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:

A. Clínica

Farmacología Clínica

Los anticonceptivos orales combinados (AOCs) actúan por supresión de las gonadotropinas. Aunque el mecanismo primario de este efecto es la inhibición de la ovulación, otras alteraciones incluyen cambios en el moco cervical (el cual dificulta aún más la entrada de los espermatozoides al útero) y en el endometrio (el cual reduce la probabilidad de implantación).

Cuando se toman de manera consistente y correcta, el rango de probabilidad de fallo para los AOCs es 0.1% al año; sin embargo, el rango de fallo durante el uso típico es de 5% para todos los tipos de anticonceptivos orales. La eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos depende de si son utilizados adecuadamente. La falla del método es más probable si se omiten tabletas de AOCs.

Los siguientes beneficios no anticonceptivos, están apoyados por estudios epidemiológicos que principalmente utilizaron formulaciones de AOCs que contenían dosis mayores a 35 µg de etinilestradiol (EE) o 50 µg de mestranol:

EFFECTOS SOBRE LA MENSTRUACIÓN

- Regularización en los ciclos menstruales.
- Disminución en la pérdida de sangre y en la incidencia de anemia ferropriva.
- Disminución en la incidencia de dismenorrea.

EFFECTOS RELACIONADOS A LA INHIBICIÓN DE LA OVULACIÓN

- Menor incidencia de quistes ováricos funcionales.
- Menor incidencia de embarazos ectópicos.

OTROS EFECTOS

- Menor incidencia de fibroadenomas y enfermedad mamaria fibroquística.
- Menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda.
- Menor incidencia de cáncer de endometrio.
- Menor incidencia de cáncer ovárico
- Menor severidad en el acné

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

EE

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal
- Biodisponibilidad: aproximadamente 40% - 60%
- Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1-2 horas

LNG

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal
- Biodisponibilidad: aproximadamente 100%
- Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1 hora.

Distribución

EE

- Se une extensamente a la albúmina plasmática (aproximadamente 98%).
- Induce un incremento en las concentraciones plasmáticas de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

LNG

- Se fija principalmente a la SHBG y, en menor grado, a la albúmina.
- Solamente cerca de un 1-2% de la concentración plasmática total del medicamento se presenta como esteroide libre.
- Se acumula durante la administración repetida, las concentraciones en estado estable se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo del tratamiento.

Metabolismo

EE

- Sujeto a conjugación presistémica (mucosa del intestino delgado, hígado) y circulación enterohepática.

- La mayor reacción de oxidación es la 2-hidroxilación por las enzimas del citocromo P450
- Se forman una extensa variedad de metabolitos hidroxilados y metilados; éstos se encuentran presentes ya sea en forma libre o como conjugados con glucurónido y sulfato.

LNG

- Vías metabólicas más importantes: reducción del grupo Δ 4-3-oxo e hidroxilación en las posiciones 2 α , 1 β y 16 β seguida de conjugación.
- La mayoría de los metabolitos que circulan en la sangre son sulfatos de 3 α , 5 β -tetrahidro-levonorgestrel.

Eliminación

EE

- Los niveles plasmáticos disminuyen en dos fases
- Vida media de eliminación: aproximadamente 16-18 horas
- Los metabolitos se eliminan principalmente en las heces que en la orina.

LNG

- Disposición de la vida media de eliminación: aproximadamente 21-26 horas durante administraciones repetidas.
- El LNG y sus metabolitos, predominantemente en la forma de glucurónidos, se eliminan principalmente en la orina que en las heces.

6. CONTRAINDICACIONES

Los AOCs no deberán usarse en mujeres con:

- Antecedentes o presencia de Trombosis venosa profunda.
- Antecedentes o presencia de Tromboembolia.
- Enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria.
- Valvulopatía trombogénica.
- Alteraciones trombogénicas rítmicas.
- Trombofilias hereditarias o adquiridas
- Dolor de cabeza con síntomas focales neurológicos, tales como aura
- Diabetes con compromiso vascular.
- Hipertensión no controlada.
- Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama o de otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Adenomas o carcinomas hepáticos; enfermedad hepática activa hasta que el funcionamiento no retorne a niveles normales
- Sangrados vaginales no diagnosticados.
- Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia.
- Sospecha o diagnóstico de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de **Nordet**[®].

Los AOC están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección Precauciones Generales – Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C)

7. PRECAUCIONES GENERALES

Examen médico

Antes de iniciar el uso de un AOC, se deberá llevar a cabo una historia individual, historia familiar, examen físico, incluyendo la determinación de la presión sanguínea. Deberá llevarse a cabo un examen de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se deberá realizar un frotis de Papanicolaou si la paciente ha sido sexualmente activa o si se indica de otra forma.

Este examen deberá repetirse por lo menos anualmente durante el uso de los AOCs.

La primera visita de seguimiento deberá ser tres meses después de que se prescribió el AOC. En cada visita anual, el examen deberá incluir aquellos procedimientos que fueron llevados a cabo en la visita inicial, como se describió previamente.

Efectos en lípidos y carbohidratos

Se ha reportado intolerancia a la glucosa en usuarias de AOCs. Se deberá realizar un monitoreo cercano en mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Ver sección **Contraindicaciones**.

Mientras están ingiriendo anticonceptivos una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en los lípidos. Se deberá de considerar en mujeres con dislipidemias no controladas, el uso de anticoncepción no hormonal. Se puede presentar hipertrigliceridemia persistente en una pequeña proporción de usuarias. La elevación de los triglicéridos en usuarias de AOCs plasmáticos puede llevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad séricas (colesterol HDL) mientras que la disminución del colesterol HDL sérico se ha reportado con muchos de los agentes progestágenos. Algunas progestinas pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y llevar a un menor control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los AOCs depende del balance alcanzado entre las dosis y naturaleza de estrógenos y progestinas, y la cantidad absoluta de la progestina utilizada en el AOC. Deberá considerarse la cantidad de ambas hormonas para la selección del AOC.

Si se ha seleccionado el uso de un AOC en mujeres con tratamiento para hiperlipidemias, éstas deberán ser estrechamente monitoreadas.

Sangrado genital

En algunas mujeres, el sangrado por supresión no se presenta durante el intervalo con tabletas activas o placebo. Si el AOC no se ha utilizado conforme a las indicaciones previas al primer sangrado por supresión, o si no se han presentado 2 sangrados consecutivos, la ingestión de las tabletas deberá discontinuarse y utilizar un método de control de la natalidad no hormonal hasta que la posibilidad de embarazo sea descartada.

Especialmente durante los 3 primeros meses de uso, las usuarias podrían presentar sangrados/manchados espontáneos. El tipo y dosis de progestina son importantes. Si este sangrado persiste o recurre, deberán descartarse otras causas no hormonales a través de medidas diagnósticas adecuadas para eliminar embarazo, proceso infeccioso, malignidad u otras condiciones. Si se ha descartado cualquier patología se puede continuar con los AOCs o cambiar a otra formulación.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea posterior al uso de AOCs (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando preexistía tal condición.

Depresión

Las pacientes con antecedentes de depresión deberán ser cuidadosamente monitoreadas e interrumpir el medicamento si la depresión recurre a un grado serio. Si la paciente presenta una

depresión significativa mientras utiliza AOCs deberá suspenderlo y utilizar un método anticonceptivo alternativo e intentar determinar si los síntomas están relacionados al medicamento.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los AOCs en mujeres en edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarquía no está indicado.

Uso geriátrico

Los AOCs no están indicados para el uso en mujeres postmenopáusicas.

Otros

Deberá aclararse a las pacientes que este producto no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o vómito puede reducir la absorción hormonal dando por resultado una disminución en la concentración sérica. (Ver sección **Dosis y vía de administración**)

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Fumar cigarrillos incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias en usuarias de AOCs. Este riesgo aumenta con la edad y en fumadoras (en estudios epidemiológicos, fumar 15 o más cigarrillos por día se asoció con un incremento en el riesgo) y es mucho más marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. Deberá aconsejarseles enfáticamente que dejen de fumar.

a. Trombosis Arterial y Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs se asocia con un incremento en el riesgo de trombosis arterial y venosa y eventos tromboembólicos.

Con el afán de mantener los buenos principios terapéuticos se debe minimizar la exposición a los estrógenos y progestinas. En particular, para cualquier combinación de estrógenos/progestina, el régimen de dosificación prescrito debe ser el que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestinas compatibles con la menor tasa de fracasos y las necesidades de las pacientes por individual.

Las nuevas usuarias de AOCs deberán iniciar con aquellas preparaciones que tengan menos de 50 mcg de estrógenos.

- Trombosis Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis venosa y eventos tromboembólicos. El reporte de eventos incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información sobre trombosis vascular retinal (ver la sección de Lesiones Oculares).

El uso de cualquier AOC conlleva un incremento en el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparado con las no usuarias. El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer usa por primera vez un anticonceptivo oral combinado. Este incremento en el riesgo es menor al riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100,000 mujer-años. El tromboembolismo venoso es fatal en 1-2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos (<50 mcg etinilestradiol) se encuentran en un rango de 20 a 40 casos por 100,000 mujeres-años; la estimación de este riesgo varía dependiendo de la progestina. Esto compara con 5 a 10 casos por 100,000 mujeres-años para las no-usuarias.

En mujeres con condiciones predisponentes a trombosis venosa o tromboembolismo el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo se incrementa aún más. Se debe tener precaución cuando se prescriben AOCs a estas mujeres.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Obesidad.
- Cirugía o traumatismo con mayor riesgo de trombosis.
- Parto reciente o aborto del segundo trimestre.
- Inmovilización prolongada.
- Conforme avanza la edad.

Otros factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se encuentran listados en la sección de **Contraindicaciones**.

Se ha reportado un aumento en el riesgo relativo, dos a cuatro veces, de complicaciones tromboembólicas postoperatorias en las usuarias de AOCs. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres con predisposiciones es del doble comparado con mujeres sin tales condiciones. De ser posible, los AOCs deben suspenderse:

- cuatro semanas antes y hasta dos semanas después, de una cirugía electiva con aumento en el riesgo de trombosis y,
- durante la inmovilización prolongada.

Porque el período posparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolismo, el uso de AOCs deberá iniciarse no antes del día 28 posterior al parto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre del embarazo.

- **Trombosis Arterial y Tromboembolismo**

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos. Los reportes incluyen infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares (hemorragia e isquemia cerebral accidente isquémico transitorio).

En mujeres con factores de riesgo, se incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Los AOCs deberán prescribirse con mucha cautela en mujeres con factores de riesgo para trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Tabaquismo
- Hipertensión
- Hiperlipidemias
- Obesidad
- Conforme avanza la edad.

Aquellas usuarias de AOCs y que padecen migraña (particularmente migraña con aura), pueden tener mayor riesgo de apoplejía (ver contraindicaciones).

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se enlistan en las contraindicaciones

b. Lesiones Oculares.

Existen reportes de trombosis vascular retinal y el uso de AOCs que pueden llevar a una pérdida de la visión parcial o total. Deberán discontinuarse los AOCs y evaluarse inmediatamente la causa si se presentan signos o síntomas tales como cambios visuales, proptosis o diplopia, papiledema o lesión vascular retinal.

c. Presión Arterial.

Se ha reportado incremento de la presión arterial en mujeres que toman AOCs.

Es preferible administrar otro tipo método de control de la natalidad en mujeres hipertensas, historia de hipertensión o enfermedades relacionadas a la hipertensión (incluyendo algunas enfermedades renales). Si en estos casos se utilizaran los AOCs, se recomienda realizar un monitoreo muy cercano y si se presentara un incremento en la presión arterial, se deberán discontinuar los AOCs.

La presión sanguínea elevada está asociada a el uso de AOC y generalmente se normaliza una vez que se discontinúa, y luego al parecer no hay diferencia en la presencia de hipertensión entre los que usan y los que nunca han usado.

Los AOCs están contraindicados en mujeres con hipertensión no controlada. Ver sección de Contraindicaciones.

d. Carcinoma de los órganos reproductores

- **Cáncer cervical**

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente del virus del papiloma humano.

Algunos estudios sugieren que el uso de AOCs se ha asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunas poblaciones de mujeres. Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo incrementó con el incremento de la duración del uso. El riesgo relativo para 5 o más años de uso contra nunca-usarlo fue 1.90 (95% intervalo de confianza 1.69-2.13). El riesgo relativo disminuyó después de dejar de usarlo y por 10 o más años no fue significativamente diferente del de las nunca-usuarias. Sin embargo, existe aún la controversia sobre el grado en el cual tales hallazgos pueden deberse a diferencias en la conducta sexual y a otros factores. En los casos de sangrado genital anormal no diagnosticado, está indicado realizar medidas diagnósticas adecuadas.

- **Cáncer de mama**

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen la edad, historia familiar, obesidad, nuliparidad, y la edad tardía del primer embarazo a término.

Un meta-análisis realizado de 54 estudios epidemiológicos reportó un riesgo relativo ligeramente elevado (RR= 1.24) de cáncer de mama en usuarias de AOCs, comparado con mujeres que nunca los han usado. El riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los diez años subsiguientes a la interrupción del uso de AOCs. Estos estudios no otorgan evidencia de una causalidad. El patrón observado en el incremento en el riesgo relativo del diagnóstico de cáncer

de mama, pudiera deberse a una detección más temprana de cáncer de mama en usuarias de AOCs (debido a un monitoreo clínico más regular), a los efectos biológicos de los AOCs, o a una combinación de ambos factores. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años de edad, el exceso en el número de diagnósticos adicionales de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es menor al riesgo de cáncer de mama que se presenta a lo largo de toda la vida. El diagnóstico de cáncer de mama en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente, que los cánceres diagnosticados en quienes nunca fueron usuarias.

e. Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C

En casos muy raros y en casos extremadamente raros, se han asociado adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, al uso de AOCs. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de los AOCs. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las usuarias con antecedentes de colestasis relacionada a los AOCs y las que desarrollaron colestasis durante el embarazo tienen mayor tendencia a desarrollar colestasis con el uso de AOCs. Tales pacientes que usaron los AOCs deberán ser monitoreadas cuidadosamente, y el uso de AOC deberá ser discontinuado.

Se ha reportado daño hepatocelular con el uso de AOCs. La identificación temprana de los daños hepatocelulares relacionados con el medicamento podría disminuir la severidad de la hepatotoxicidad cuando el medicamento es discontinuado. Si se diagnostica un daño hepatocelular, las pacientes deberán detener el uso de su AOC, usar una forma no hormonal de contracepción y consultar a su médico.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden necesitar la discontinuación del uso de los AOC hasta que la función hepática haya regresado a la normalidad.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron con más frecuencia, elevaciones 5 veces mayores al límite superior normal (LSN) en las transaminasas (ALT) de forma significativa en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, (ver las secciones Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).

f. Migrañas/cefaleas

El inicio o exacerbación de migraña o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón, que sea recurrente, persistente o severo, requiere suspender los AOCs y la evaluación de la causa. Las mujeres que padecen migraña, particularmente migraña con aura, pueden tener mayor riesgo de apoplejía. (Ver sección **Contraindicaciones**)

g. Inmune

Angioedema

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No inicie o continúe el uso de Nordet[®] si existe o se sospecha embarazo.

Si el embarazo ocurre durante el uso de AOCs, éstos se deberán discontinuar la ingesta. No hay evidencia concluyente de que los estrógenos y la progestina contenida en los AOC dañará al niño en desarrollo si ocurre la concepción accidentalmente durante el uso de los AOC. Ver contraindicaciones.

Pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroides y/o sus metabolitos se han identificado en la leche materna y algunos efectos adversos se han reportado en niños, incluyendo ictericia y aumento del tamaño de las mamas. La lactancia puede verse afectada por los AOCs ya que los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche. Por lo general, no se recomienda el uso de AOCs hasta que la madre haya destetado completamente a su hijo.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

El uso de AOCs se ha asociado con un riesgo incrementado de lo siguiente:

- Eventos de trombosis arterial y venosa y tromboembolias incluyendo infarto al miocardio, apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Riesgo de diagnóstico de cáncer de mama.
- Riesgo de tumores hepáticos benignos (ej. Hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos)

Véase también ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES GENERALES.

Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Común	Vaginitis, incluida candidiasis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raro	Carcinomas hepatocelulares
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidos casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios
Muy raro	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico
	Otras reacciones de posible origen inmunológico pueden estar enumeradas bajo

	otro subtítulo de sistema de órganos
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Poco común	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raro	Intolerancia a la glucosa
Muy raro	Exacerbación de porfiria
Trastornos psiquiátricos	
Común	Cambios en el estado de ánimo, incluida la depresión, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza, incluidas las migrañas
Común	Nerviosismo, mareos
Muy raro	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
Raro	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raro	Neuritis óptica*, trombosis vascular retiniana
Trastornos vasculares	
Muy raro	Agravamiento de las várices
Trastornos gastrointestinales	
Común	Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Poco común	Calambres abdominales, hinchazón
Muy raro	Pancreatitis, colitis isquémica
Desconocido	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos hepatobiliares	
Raro	Ictericia colestásica
Muy raro	Trastornos de la vesícula biliar, incluidos cálculos biliares**
Desconocido	Lesión hepatocelular (p. ej. hepatitis, función

	hepática anormal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	Acné
Poco común	Erupción, cloasma (melisma), el cual puede persistir; hirsutismo, alopecia
Raro	Eritema nodoso
Muy raro	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
Muy raro	Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Muy común	Sangrado/manchado intermitente
Común	Dolor, sensibilidad, agrandamiento, secreción de las mamas; dismenorrea; cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión y en la secreción cervical; amenorrea
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Común	Retención de líquidos/edema
Pruebas complementarias	
Común	Cambios en el peso (aumento o disminución)
Poco común	Aumento en la presión arterial; cambios en los niveles séricos de lípidos, incluida la hipertrigliceridemia
Raro	Disminución en los niveles séricos de folato***

*La neuritis óptica puede ocasionar una pérdida parcial o completa de la visión.

** Los AOCs pueden agravar las enfermedades de vesícula biliar existentes y pueden acelerar el desarrollo de estas enfermedades en mujeres previamente asintomáticas.

*** Los niveles de folatos séricos puede disminuirse por la terapia con AOCs, lo cual puede resultar clínicamente significativo si la mujer se embaraza en un periodo corto posterior a la discontinuación.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las interacciones entre Etinilestadiol (EE) y otros medicamentos pueden llevar a un aumento o disminución en las concentraciones séricas, respectivamente.

La administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver Contraindicaciones y Precauciones Generales: Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.

La disminución en las concentraciones séricas del EE puede llevar a un aumento en la incidencia de sangrados espontáneos e irregularidades menstruales y, posiblemente, a una disminución en la eficacia de los AOCs.

Se recomienda, que durante el uso concomitante del EE y medicamentos que disminuyan sus concentraciones séricas, el uso de un método de control natal no hormonal (condón y espermaticidas) adicional a **Nordel**[®]. En caso de que se considere el uso prolongado de tales medicamentos, los AOCs no deberían de ser la primera opción anticonceptiva.

Después de discontinuar los medicamentos que llevan a una disminución en las concentraciones séricas del EE, se recomienda el uso un método anticonceptivo no hormonal por lo menos por 7 días. Es aconsejable que el método no hormonal de barrera se prolongue sobre todo si los medicamentos utilizados son inductores enzimáticos hepáticos que darán como resultado una disminución en las concentraciones séricas del EE. Puede tomar semanas para que la inducción enzimática cese lo cual dependerá de las dosis, duración y velocidad de eliminación del inductor.

Algunas sustancias que disminuyen las concentraciones séricas del EE son:

- Cualquier sustancia que disminuye el tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción del EE.
- Inductores enzimáticos microsomales hepáticos como: rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas, modafinil.
- *Hypericum perforatum* conocido también como Hierba de San Juan y ritonavir (posiblemente por inducción de enzimas hepáticas microsomales).
- Algunos antibióticos que disminuyen la circulación enterohepática de estrógenos: (ej.: ampicilina, otras penicilinas, tetraciclinas).

Algunas sustancias que aumentan las concentraciones séricas del EE son:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, tales como el ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol (acetaminofen).
- Sustancias que inhiben al citocromo P450 isoenzima CYP 3A4 tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina*.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración de AOCs.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros medicamentos al inhibir las enzimas microsomales hepáticas o al inducir la conjugación hepática, particularmente la glucuronidación. Por lo anterior, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuir (ej., lamotrigina).

Se ha reportado que en pacientes que reciben flunarizina, el uso de AOCs incrementa el riesgo de galactorrea

La Información para Prescribir de los medicamentos concomitantes deberá consultarse para identificar las interacciones potenciales.

*A pesar de que el ritonavir es un inhibidor del citocromo P-450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha mostrado la disminución de las concentraciones (ver arriba)

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Efectos en los parámetros de laboratorio.

El uso de anticonceptivos esteroides puede causar ciertos cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- parámetros bioquímicos del funcionamiento hepático (incluyendo una disminución en la bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (T_3 y T_4 total aumentada debido a la TBG aumentada, la captación de resina T_3 libre disminuida), función adrenal (cortisol plasmático aumentado, incremento en la globulina fijadora de cortisol, disminución en la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), y función renal (incremento de la creatinina plasmática y depuración de la creatinina).
- niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), (por ejemplo, globulina fijadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas).
- parámetros del metabolismo de los carbohidratos
- parámetros de la coagulación y fibrinólisis.
- disminución en los niveles de folato sérico.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Véanse PRECAUCIONES GENERALES (carcinoma de los órganos reproductores) y también REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

No inicie o continúe el uso de Nordet® si está embarazada o existe la sospecha.

COMO TOMAR **NORDET**®

Las tabletas 1-21 contienen ingredientes activos (tabletas activas)

Las tabletas deben ser ingeridas en el orden indicado en el envase, diariamente y alrededor de la misma hora. Debe tomarse una tableta activa diariamente por 21 días consecutivos seguidos entonces por un intervalo de 7 días libre de tabletas. Cada envase subsecuente se inicia después de un intervalo de 7 días de descanso. El sangrado por supresión usualmente inicia en el 2o ó 3er día después de la toma de la última tableta y podría no haber terminado para cuando el siguiente envase deba iniciarse.

COMO INICIAR **NORDET**®

Sin uso de otro anticonceptivo hormonal en el último mes.

La usuaria deberá tomar Nordet® el primer día de su ciclo menstrual natural (por ej.: es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio a partir de otro AOC

Preferiblemente el uso de Nordet® deberá empezar al día siguiente de la última tableta del anticonceptivo previo que se haya tomado; o a más tardar, al día siguiente del correspondiente período libre de tabletas o de las tabletas inactivas del anticonceptivo previo.

Cambio de un método de control de la natalidad con progestina sola (píldora, implante, dispositivo intrauterino, inyección)

- La usuaria puede discontinuar el uso de la progestina sola a partir de cualquier día; el uso de Nordet[®] deberá empezar el siguiente día.
- Deberá empezar **Nordet[®]** el mismo día que remuevan el implante de progestina solo o, cuando se remueve el DIU de progestina sola.
- El uso de Nordet[®] deberá iniciar el día en que la siguiente inyección de progestina sola está programada

En cada una de estas situaciones, se aconseja a la usuaria que use adicionalmente un método de refuerzo de control de la natalidad no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de **Nordet[®]**

Posterior a un aborto del primer trimestre

Puede iniciar **Nordet[®]** inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Posparto

Debido a que el período postparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolias, el uso de Nordet[®] no deberá iniciarse antes del día 28 del postparto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre. Debe aconsejarse a la mujer que emplee un método de refuerzo no hormonal –de control de la natalidad durante los primeros 7 días de la toma de **Nordet[®]**. Sin embargo, si ya ha ocurrido el coito, debe excluirse un embarazo antes del inicio del uso de Nordet; de otra forma la mujer deberá esperar a su primer período menstrual antes de iniciar el uso de Nordet[®]. (Ver sección **Precauciones generales** – *tromboembolismo* y **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

MANEJO DE TABLETAS OMITIDAS

La protección anticonceptiva puede disminuir si se omiten las tabletas particularmente, si las tabletas omitidas prolongan el intervalo de tabletas inactivas.

- Si se omite una tableta de **Nordet[®]**, pero se recuerda dentro de las 12 horas de la dosis usual, ésta deberá tomarse tan pronto como se recuerde. Las tabletas subsecuentes deben de tomarse a la hora habitual.
- Si se omite una tableta activa de **Nordet[®]** y se recuerda en más de 12 horas de la dosis usual o si dos o más tabletas activas se omiten, la protección anticonceptiva puede reducirse. La última tableta omitida debe tomarse tan pronto como se recuerde, que puede significar tomar 2 tabletas en un día. Las subsecuentes tabletas deben administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal de apoyo durante los siguientes 7 días.
- Si la usuaria toma la última tableta activa antes de terminar el intervalo de 7 días durante el cual el uso de un método de refuerzo no hormonal de control de la natalidad se requiere, deberá empezar con un nuevo envase inmediatamente. No deberá haber un intervalo libre de tabletas entre los envases. Esto previene una suspensión prolongada en el intervalo de la toma de tabletas por la reducción del riesgo de una ovulación de escape. No es probable que la usuaria tenga un sangrado por supresión, hasta que todas las tabletas del nuevo envase sean tomadas, a pesar ello puede presentar un manchado o sangrado irruptivo durante la toma del medicamento. Si la usuaria no presenta el sangrado por supresión después de tomar todas las tabletas segundo envase, se deberá descartar un embarazo antes de reanudar la toma del **Nordet[®]**.

Las siguientes instrucciones son una alternativa en el manejo de tabletas omitidas:

- Si se omite una tableta de **Nordet[®]** se deberá tomar tan pronto como se recuerde; las subsecuentes tabletas deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la primera o segunda semana, se deberán tomar 2 tabletas el día en que se recordó y 2 tabletas al día siguiente. Las subsecuentes tabletas deben de administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días.

- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la tercera semana o tres o más tabletas activas consecutivas de la semana 1 a la 3, se deberá realizar lo siguiente:
 - a) las usuarias que comenzaron el primer día, deberán tirar cualquier tableta remanente en el empaque actual y comenzar uno nuevo empaque el mismo día;
 - b) usuarias que iniciaron el domingo, deberán continuar tomando una tableta hasta el siguiente domingo. El domingo se deberá desechar cualquier tableta en el envase y se deberá comenzar uno nuevo el mismo día.
- Ambas tanto las usuarias del día uno y las usuarias del domingo, deberán usar un método anticonceptivo de control de la natalidad no hormonal durante los siguientes 7 días. La usuaria puede no tener un sangrado por supresión sino hasta que todas las tabletas del nuevo empaque se hayan tomado. Si la usuaria no presenta un sangrado por supresión después de que todas las tabletas en el nuevo empaque se hayan tomado,, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo.

No se requiere de acciones especiales si las tabletas inactivas son omitidas durante la semana cuatro, siempre y cuando la primera tableta activa del siguiente envase se empiece en el día adecuado.

RECOMENDACIONES EN CASO DE VOMITO Y/O DIARREA

Si el vómito o diarrea se presenta dentro de las 4 horas subsiguientes a la toma de una tableta, la absorción puede ser incompleta. Se requiere el uso de tabletas del envase de respaldo como se describe abajo. Referirse a las recomendaciones para el uso de tabletas olvidadas. La usuaria deberá tomar la(s) tableta(s) necesaria(s) de otro envase de respaldo.

COMO RETRASAR UN PERIODO

Para retrasar un período menstrual, la usuaria deberá saltar el intervalo libre de tabletas e inmediatamente iniciar con un nuevo empaque de Nordet[®]. El retraso puede continuarse tanto como se desee hasta que todas las tabletas en el nuevo envase se hayan ingerido. Durante el retraso la usuaria puede experimentar sangrado espontáneo o manchado. La ingesta regular de Nordet[®] deberá reiniciarse después del intervalo de los 7 días de descanso

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas en adultos y niños de sobredosificación con anticonceptivos orales pueden incluir náusea, vomito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en mujeres sangrado por privación. No hay un antídoto específico o un posterior tratamiento para la sobredosificación, si es necesario, el tratamiento se dirige hacia los síntomas.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 21 tabletas

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
Este producto deberá usarse bajo estricto control médico.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 82677 SSA
No. de IPP 173300415D0170
Fecha de aprobación 02 de Octubre de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	Fecha de elaboración (31 de Julio de 2017)
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L: Carpio Pertierra 25/07/2017
Fecha de Aprobación:	CDS Versión 12.0 del 04-Jul-17 Actualización de labeling en los rubros:
Referencia:	6.Contraindicaciones, 7.Precauciones generales, 10.
Motivo y descripción del cambio:	Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Nordet®
Levonorgestrel/Etinilestradiol
Tabletas
0,150 mg; 0,030 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Nordet®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Levonorgestrel / Etinilestradiol

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Levonorgestrel</i>	<i>0,150 mg</i>
<i>Etinilestradiol</i>	<i>0,030 mg</i>
Excipiente c.s.p.	<i>1 tableta</i>

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Prevención del embarazo.

5. CONTRAINDICACIONES:

Los AOCs no deberán usarse en mujeres con:

- Antecedentes o presencia de Trombosis venosa profunda.
- Antecedentes o presencia de Tromboembolia.
- Enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria.
- Valvulopatía trombogénica.
- Alteraciones trombogénicas rítmicas.
- Trombofilias hereditarias o adquiridas
- Dolor de cabeza con síntomas focales neurológicos, tales como aura
- Diabetes con compromiso vascular.
- Hipertensión no controlada.
- Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama o de otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Adenomas o carcinomas hepáticos; enfermedad hepática activa hasta que el funcionamiento no retorne a niveles normales
- Sangrados vaginales no diagnosticados.
- Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia.
- Sospecha o diagnóstico de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de **Nordet®**.

Los AOC están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como

ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección Precauciones Generales – Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C)

6. PRECAUCIONES GENERALES:

Examen médico

Antes de iniciar el uso de un AOC, se deberá llevar a cabo una historia individual, historia familiar, examen físico, incluyendo la determinación de la presión sanguínea. Deberá llevarse a cabo un examen de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se deberá realizar un frotis de Papanicolaou si la paciente ha sido sexualmente activa o si se indica de otra forma.

Este examen deberá repetirse por lo menos anualmente durante el uso de los AOCs.

La primera visita de seguimiento deberá ser tres meses después de que se prescribió el AOC. En cada visita anual, el examen deberá incluir aquellos procedimientos que fueron llevados a cabo en la visita inicial, como se describió previamente

Efectos en lípidos y carbohidratos

Se ha reportado intolerancia a la glucosa en usuarias de AOCs. Se deberá realizar un monitoreo cercano en mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Ver sección **Contraindicaciones**.

Mientras están ingiriendo anticonceptivos una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en los lípidos. Se deberá de considerar en mujeres con dislipidemias no controladas, el uso de anticoncepción no hormonal. Se puede presentar hipertrigliceridemia persistente en una pequeña proporción de usuarias. La elevación de los triglicéridos en usuarias de AOCs plasmáticos puede llevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad séricas (colesterol HDL) mientras que la disminución del colesterol HDL sérico se ha reportado con muchos de los agentes progestágenos. Algunas progestinas pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y llevar a un menor control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los AOCs depende del balance alcanzado entre las dosis y naturaleza de estrógenos y progestinas, y la cantidad absoluta de la progestina utilizada en el AOC. Deberá considerarse la cantidad de ambas hormonas para la selección del AOC.

Si se ha seleccionado el uso de un AOC en mujeres con tratamiento para hiperlipidemias, éstas deberán ser estrechamente monitoreadas.

Sangrado genital

En algunas mujeres, el sangrado por supresión no se presenta durante el intervalo con tabletas activas o placebo. Si el AOC no se ha utilizado conforme a las indicaciones previas al primer sangrado por supresión, o si no se han presentado 2 sangrados consecutivos, la ingestión de las tabletas deberá discontinuarse y utilizar un método de control de la natalidad no hormonal hasta que la posibilidad de embarazo sea descartada.

Especialmente durante los 3 primeros meses de uso, las usuarias podrían presentar sangrados/manchados espontáneos. El tipo y dosis de progestina son importantes. Si este sangrado persiste o recurre, deberán descartarse otras causas no hormonales a través de medidas diagnósticas adecuadas para eliminar embarazo, proceso infeccioso, malignidad u otras condiciones. Si se ha descartado cualquier patología se puede continuar con los AOCs o cambiar a otra formulación.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea posterior al uso de AOCs (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando preexistía tal condición.

Depresión

Las pacientes con antecedentes de depresión deberán ser cuidadosamente monitoreadas e interrumpir el medicamento si la depresión recurre a un grado serio. Si la paciente presenta una depresión significativa mientras utiliza AOCs deberá suspenderlo y utilizar un método anticonceptivo alternativo e intentar determinar si los síntomas están relacionados al medicamento.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los AOCs en mujeres en edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarquia no está indicado.

Uso geriátrico

Los AOCs no están indicados para el uso en mujeres postmenopáusicas.

Otros

Deberá aclararse a las pacientes que este producto no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o vómito puede reducir la absorción hormonal dando por resultado una disminución en la concentración sérica. (Ver sección **Dosis y vía de administración**)

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Fumar cigarrillos incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias en usuarias de AOCs. Este riesgo aumenta con la edad y en fumadoras (en estudios epidemiológicos, fumar 15 o más cigarrillos por día se asoció con un incremento en el riesgo) y es mucho más marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. Deberá aconsejarseles enfáticamente que dejen de fumar.

h. Trombosis Arterial y Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs se asocia con un incremento en el riesgo de trombosis arterial y venosa y eventos tromboembólicos.

Con el afán de mantener los buenos principios terapéuticos se debe minimizar la exposición a los estrógenos y progestinas. En particular, para cualquier combinación de estrógenos/progestina, el régimen de dosificación prescrito debe ser el que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestinas compatibles con la menor tasa de fracasos y las necesidades de las pacientes por individual.

Las nuevas usuarias de AOCs deberán iniciar con aquellas preparaciones que tengan menos de 50 mcg de estrógenos.

- Trombosis Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis venosa y eventos tromboembólicos. El reporte de eventos incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información sobre trombosis vascular retinal (ver la sección de Lesiones Oculares).

El uso de cualquier AOC conlleva un incremento en el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparado con las no usuarias. El exceso de riesgo es mayor durante el

primer año que una mujer usa por primera vez un anticonceptivo oral combinado. Este incremento en el riesgo es menor al riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100,000 mujer-años. El tromboembolismo venoso es fatal en 1-2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos (<50 mcg etinilestradiol) se encuentran en un rango de 20 a 40 casos por 100,000 mujeres-años; la estimación de este riesgo varía dependiendo de la progestina. Esto compara con 5 a 10 casos por 100,000 mujeres-años para las no-usuarias.

En mujeres con condiciones predisponentes a trombosis venosa o tromboembolismo el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo se incrementa aún más. Se debe tener precaución cuando se prescriben AOCs a estas mujeres.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Obesidad.
- Cirugía o traumatismo con mayor riesgo de trombosis.
- Parto reciente o aborto del segundo trimestre.
- Inmovilización prolongada.
- Conforme avanza la edad.

Otros factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se encuentran listados en la sección de **Contraindicaciones**.

Se ha reportado un aumento en el riesgo relativo, dos a cuatro veces, de complicaciones tromboembólicas postoperatorias en las usuarias de AOCs. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres con predisposiciones es del doble comparado con mujeres sin tales condiciones. De ser posible, los AOCs deben suspenderse:

- cuatro semanas antes y hasta dos semanas después, de una cirugía electiva con aumento en el riesgo de trombosis y,
- durante la inmovilización prolongada.

Porque el período posparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolismo, el uso de AOCs deberá iniciarse no antes del día 28 posterior al parto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre del embarazo.

- **Trombosis Arterial y Tromboembolismo**

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos. Los reportes incluyen infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares (hemorragia e isquemia cerebral accidente isquémico transitorio).

En mujeres con factores de riesgo, se incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Los AOCs deberán prescribirse con mucha cautela en mujeres con factores de riesgo para trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Tabaquismo
- Hipertensión
- Hiperlipidemias
- Obesidad
- Conforme avanza la edad.

Aquellas usuarias de AOCs y que padecen migraña (particularmente migraña con aura), pueden tener mayor riesgo de apoplejía (ver contraindicaciones).

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se enlistan en las contraindicaciones

i. Lesiones Oculares.

Existen reportes de trombosis vascular retinal y el uso de AOCs que pueden llevar a una pérdida de la visión parcial o total. Deberán discontinuarse los AOCs y evaluarse inmediatamente la causa si se presentan signos o síntomas tales como cambios visuales, proptosis o diplopia, papiledema o lesión vascular retinal.

j. Presión Arterial.

Se ha reportado incremento de la presión arterial en mujeres que toman AOCs.

Es preferible administrar otro tipo método de control de la natalidad en mujeres hipertensas, historia de hipertensión o enfermedades relacionadas a la hipertensión (incluyendo algunas enfermedades renales). Si en estos casos se utilizaran los AOCs, se recomienda realizar un monitoreo muy cercano y si se presentara un incremento en la presión arterial, se deberán discontinuar los AOCs.

La presión sanguínea elevada está asociada a el uso de AOC y generalmente se normaliza una vez que se discontinúa, y luego al parecer no hay diferencia en la presencia de hipertensión entre los que usan y los que nunca han usado.

Los AOCs están contraindicados en mujeres con hipertensión no controlada. Ver sección de Contraindicaciones.

k. Carcinoma de los órganos reproductores

a. Cáncer cervical

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente del virus del papiloma humano.

Algunos estudios sugieren que el uso de AOCs se ha asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunas poblaciones de mujeres. Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo incrementó con el incremento de la duración del uso. El riesgo relativo para 5 o más años de uso contra nunca-usarlo fue 1.90 (95% intervalo de confianza 1.69-2.13). El riesgo relativo disminuyó después de dejar de usarlo y por 10 o más años no fue significativamente diferente del de las nunca-usuarias. Sin embargo, existe aún la controversia sobre el grado en el cual tales hallazgos pueden deberse a diferencias en la conducta sexual y a otros factores. En los casos de sangrado genital anormal no diagnosticado, está indicado realizar medidas diagnósticas adecuadas.

• Cáncer de mama

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen la edad, historia familiar, obesidad, nuliparidad, y la edad tardía del primer embarazo a término.

Un meta-análisis realizado de 54 estudios epidemiológicos reportó un riesgo relativo ligeramente elevado (RR= 1.24) de cáncer de mama en usuarias de AOCs, comparado con mujeres que

nunca los han usado. El riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los diez años subsiguientes a la interrupción del uso de AOCs. Estos estudios no otorgan evidencia de una causalidad. El patrón observado en el incremento en el riesgo relativo del diagnóstico de cáncer de mama, pudiera deberse a una detección más temprana de cáncer de mama en usuarias de AOCs (debido a un monitoreo clínico más regular), a los efectos biológicos de los AOCs, o a una combinación de ambos factores. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años de edad, el exceso en el número de diagnósticos adicionales de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es menor al riesgo de cáncer de mama que se presenta a lo largo de toda la vida. El diagnóstico de cáncer de mama en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente, que los cánceres diagnosticados en quienes nunca fueron usuarias.

l. Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C

En casos muy raros y en casos extremadamente raros, se han asociado adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, al uso de AOCs. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de los AOCs. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las usuarias con antecedentes de colestasis relacionada a los AOCs y las que desarrollaron colestasis durante el embarazo tienen mayor tendencia a desarrollar colestasis con el uso de AOCs. Tales pacientes que usaron los AOCs deberán ser monitoreadas cuidadosamente, y el uso de AOC deberá ser discontinuado.

Se ha reportado daño hepatocelular con el uso de AOCs. La identificación temprana de los daños hepatocelulares relacionados con el medicamento podría disminuir la severidad de la hepatotoxicidad cuando el medicamento es discontinuado. Si se diagnostica un daño hepatocelular, las pacientes deberán detener el uso de su AOC, usar una forma no hormonal de contracepción y consultar a su médico.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden necesitar la discontinuación del uso de los AOC hasta que la función hepática haya regresado a la normalidad.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron con más frecuencia, elevaciones 5 veces mayores al límite superior normal (LSN) en las transaminasas (ALT) de forma significativa en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, (ver las secciones Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción).

m. Migrañas/cefaleas

El inicio o exacerbación de migraña o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón, que sea recurrente, persistente o severo, requiere suspender los AOCs y la evaluación de la causa. Las mujeres que padecen migraña, particularmente migraña con aura, pueden tener mayor riesgo de apoplejía. (Ver sección **Contraindicaciones**)

n. Inmune

Angioedema

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:

No inicie o continúe el uso de Nordet® si existe o se sospecha embarazo.

Si el embarazo ocurre durante el uso de AOCs, éstos se deberán discontinuar la ingesta. No hay evidencia concluyente de que los estrógenos y la progestina contenida en los AOC dañará al niño en desarrollo si ocurre la concepción accidentalmente durante el uso de los AOC. Ver contraindicaciones.

Pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroides y/o sus metabolitos se han identificado en la leche materna y algunos efectos adversos se han reportado en niños, incluyendo ictericia y aumento del tamaño de las mamas. La lactancia puede verse afectada por los AOCs ya que los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche.

Por lo general, no se recomienda el uso de AOCs hasta que la madre haya destetado completamente a su hijo.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

El uso de AOCs se ha asociado con un riesgo incrementado de lo siguiente:

- Eventos de trombosis arterial y venosa y tromboembolias incluyendo infarto al miocardio, apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Riesgo de diagnóstico de cáncer de mama.
- Riesgo de tumores hepáticos benignos (ej. Hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos)

Véase también ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES GENERALES.

Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Común	Vaginitis, incluida candidiasis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raro	Carcinomas hepatocelulares
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidos casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios

Muy raro	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico
	Otras reacciones de posible origen inmunológico pueden estar enumeradas bajo otro subtítulo de sistema de órganos
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Poco común	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raro	Intolerancia a la glucosa
Muy raro	Exacerbación de porfiria
Trastornos psiquiátricos	
Común	Cambios en el estado de ánimo, incluida la depresión, cambios en la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza, incluidas las migrañas
Común	Nerviosismo, mareos
Muy raro	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
Raro	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raro	Neuritis óptica*, trombosis vascular retiniana
Trastornos vasculares	
Muy raro	Agravamiento de las várices
Trastornos gastrointestinales	
Común	Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Poco común	Calambres abdominales, hinchazón
Muy raro	Pancreatitis, colitis isquémica
Desconocido	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos hepatobiliares	
Raro	Ictericia colestásica

Muy raro	Trastornos de la vesícula biliar, incluidos cálculos biliares**
Desconocido	Lesión hepatocelular (p. ej. hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común	Acné
Poco común	Erupción, cloasma (melisma), el cual puede persistir; hirsutismo, alopecia
Raro	Eritema nodoso
Muy raro	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
Muy raro	Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Muy común	Sangrado/manchado intermitente
Común	Dolor, sensibilidad, agrandamiento, secreción de las mamas; dismenorrea; cambio en el flujo menstrual; cambio en el ectropión y en la secreción cervical; amenorrea
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Común	Retención de líquidos/edema
Pruebas complementarias	
Común	Cambios en el peso (aumento o disminución)
Poco común	Aumento en la presión arterial; cambios en los niveles séricos de lípidos, incluida la hipertrigliceridemia
Raro	Disminución en los niveles séricos de folato***

*La neuritis óptica puede ocasionar una pérdida parcial o completa de la visión.

** Los AOCs pueden agravar las enfermedades de vesícula biliar existentes y pueden acelerar el desarrollo de estas enfermedades en mujeres previamente asintomáticas.

*** Los niveles de folatos séricos puede disminuirse por la terapia con AOCs, lo cual puede resultar clínicamente significativo si la mujer se embaraza en un periodo corto posterior a la discontinuación.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las interacciones entre Etinilestadiol (EE) y otros medicamentos pueden llevar a un aumento o disminución en las concentraciones séricas, respectivamente.

La administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver Contraindicaciones y Precauciones Generales: Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.

La disminución en las concentraciones séricas del EE puede llevar a un aumento en la incidencia de sangrados espontáneos e irregularidades menstruales y, posiblemente, a una disminución en la eficacia de los AOCs.

Se recomienda, que durante el uso concomitante del EE y medicamentos que disminuyan sus concentraciones séricas, el uso de un método de control natal no hormonal (condón y espermaticidas) adicional a **Nordet**[®]. En caso de que se considere el uso prolongado de tales medicamentos, los AOCs no deberían de ser la primera opción anticonceptiva.

Después de discontinuar los medicamentos que llevan a una disminución en las concentraciones séricas del EE, se recomienda el uso un método anticonceptivo no hormonal por lo menos por 7 días. Es aconsejable que el método no hormonal de barrera se prolongue sobre todo si los medicamentos utilizados son inductores enzimáticos hepáticos que darán como resultado una disminución en las concentraciones séricas del EE. Puede tomar semanas para que la inducción enzimática cese lo cual dependerá de las dosis, duración y velocidad de eliminación del inductor.

Algunas sustancias que disminuyen las concentraciones séricas del EE son:

- Cualquier sustancia que disminuye el tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción del EE.
- Inductores enzimáticos microsomales hepáticos como: rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas, modafinil.
- *Hypericum perforatum* conocido también como Hierba de San Juan y ritonavir (posiblemente por inducción de enzimas hepáticas microsomales).
- Algunos antibióticos que disminuyen la circulación enterohepática de estrógenos: (ej.: ampicilina, otras penicilinas, tetraciclinas).

Algunas sustancias que aumentan las concentraciones séricas del EE son:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, tales como el ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol (acetaminofen).
- Sustancias que inhiben al citocromo P450 isoenzima CYP 3A4 tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina*.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración de AOCs.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros medicamentos al inhibir las enzimas microsomales hepáticas o al inducir la conjugación hepática, particularmente la glucuronidación.

Por lo anterior, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuir (ej., lamotrigina).

Se ha reportado que en pacientes que reciben flunarizina, el uso de AOCs incrementa el riesgo de galactorrea

La Información para Prescribir de los medicamentos concomitantes deberá consultarse para identificar las interacciones potenciales.

*A pesar de que el ritonavir es un inhibidor del citocromo P-450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha mostrado la disminución de las concentraciones (ver arriba)

10. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD:

Véanse PRECAUCIONES GENERALES (carcinoma de los órganos reproductores) y también REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

11. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:

No inicie o continúe el uso de Nordet® si está embarazada o existe la sospecha.

COMO TOMAR **NORDET**®

Las tabletas 1-21 contienen ingredientes activos (tabletas activas)

Las tabletas deben ser ingeridas en el orden indicado en el envase, diariamente y alrededor de la misma hora. Debe tomarse una tableta activa diariamente por 21 días consecutivos seguidos entonces por un intervalo de 7 días libre de tabletas. Cada envase subsecuente se inicia después de un intervalo de 7 días de descanso. El sangrado por supresión usualmente inicia en el 2o ó 3er día después de la toma de la última tableta y podría no haber terminado para cuando el siguiente envase deba iniciarse.

COMO INICIAR **NORDET**®

Sin uso de otro anticonceptivo hormonal en el último mes.

La usuaria deberá tomar Nordet® el primer día de su ciclo menstrual natural (por ej.: es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio a partir de otro AOC

Preferiblemente el uso de Nordet® deberá empezar al día siguiente de la última tableta del anticonceptivo previo que se haya tomado; o a más tardar, al día siguiente del correspondiente período libre de tabletas o de las tabletas inactivas del anticonceptivo previo.

Cambio de un método de control de la natalidad con progestina sola (píldora, implante, dispositivo intrauterino, inyección)

- La usuaria puede discontinuar el uso de la progestina sola a partir de cualquier día; el uso de Nordet® deberá empezar el siguiente día.
- Deberá empezar **Nordet**® el mismo día que remuevan el implante de progestina solo o, cuando se remueve el DIU de progestina sola.
- El uso de Nordet® deberá iniciar el día en que la siguiente inyección de progestina sola está programada

En cada una de estas situaciones, se aconseja a la usuaria que use adicionalmente un método de refuerzo de control de la natalidad no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de **Nordet**®

Posterior a un aborto del primer trimestre

Puede iniciar **Nordet*** inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Posparto

Debido a que el período postparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolias, el uso de Nordet® no deberá iniciarse antes del día 28 del postparto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre. Debe aconsejarse a la mujer que emplee un método de refuerzo no hormonal –de control de la natalidad durante los primeros 7 días de la toma de Nordet®. Sin embargo, si ya ha ocurrido el coito, debe excluirse un embarazo antes del inicio del uso de Nordet; de otra forma la mujer deberá esperar a su primer período menstrual antes de iniciar el uso de Nordet®. (Ver sección **Precauciones generales – tromboembolismo y EMBARAZO Y LACTANCIA**).

MANEJO DE TABLETAS OMITIDAS

La protección anticonceptiva puede disminuir si se omiten las tabletas particularmente, si las tabletas omitidas prolongan el intervalo de tabletas inactivas.

- Si se omite una tableta de **Nordet®**, pero se recuerda dentro de las 12 horas de la dosis usual, ésta deberá tomarse tan pronto como se recuerde. Las tabletas subsecuentes deben de tomarse a la hora habitual.
- Si se omite una tableta activa de **Nordet®** y se recuerda en más de 12 horas de la dosis usual o si dos o más tabletas activas se omiten, la protección anticonceptiva puede reducirse. La última tableta omitida debe tomarse tan pronto como se recuerde, que puede significar tomar 2 tabletas en un día. Las subsecuentes tabletas deben administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal de apoyo durante los siguientes 7 días.
- Si la usuaria toma la última tableta activa antes de terminar el intervalo de 7 días durante el cual el uso de un método de refuerzo no hormonal de control de la natalidad se requiere, deberá empezar con un nuevo envase inmediatamente. No deberá haber un intervalo libre de tabletas entre los envases. Esto previene una suspensión prolongada en el intervalo de la toma de tabletas por la reducción del riesgo de una ovulación de escape. No es probable que la usuaria tenga un sangrado por supresión, hasta que todas las tabletas del nuevo envase sean tomadas, a pesar ello puede presentar un manchado o sangrado irruptivo durante la toma del medicamento. Si la usuaria no presenta el sangrado por supresión después de tomar todas las tabletas segundo envase, se deberá descartar un embarazo antes de reanudar la toma del **Nordet®**.

Las siguientes instrucciones son una alternativa en el manejo de tabletas omitidas:

- Si se omite una tableta de **Nordet®** se deberá tomar tan pronto como se recuerde; las subsecuentes tabletas deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la primera o segunda semana, se deberán tomar 2 tabletas el día en que se recordó y 2 tabletas al día siguiente. Las subsecuentes tabletas deben de administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la tercera semana o tres o más tabletas activas consecutivas de la semana 1 a la 3, se deberá realizar lo siguiente:
 - a) las usuarias que comenzaron el primer día, deberán tirar cualquier tableta remanente en el empaque actual y comenzar uno nuevo empaque el mismo día;
 - b) usuarias que iniciaron el domingo, deberán continuar tomando una tableta hasta el siguiente domingo. El domingo se deberá desechar cualquier tableta en el envase y se deberá comenzar uno nuevo el mismo día.
- Ambas tanto las usuarias del día uno y las usuarias del domingo, deberán usar un método anticonceptivo de control de la natalidad no hormonal durante los siguientes 7 días. La usuaria puede no tener un sangrado por supresión sino hasta que todas las tabletas del nuevo empaque se hayan tomado. Si la usuaria no presenta un sangrado por supresión

después de que todas las tabletas en el nuevo empaque se hayan tomado,, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo.

No se requiere de acciones especiales si las tabletas inactivas son omitidas durante la semana cuatro, siempre y cuando la primera tableta activa del siguiente envase se empiece en el día adecuado.

RECOMENDACIONES EN CASO DE VOMITO Y/O DIARREA

Si el vómito o diarrea se presenta dentro de las 4 horas subsiguientes a la toma de una tableta, la absorción puede ser incompleta. Se requiere el uso de tabletas del envase de respaldo como se describe abajo. Referirse a las recomendaciones para el uso de tabletas olvidadas. La usuaria deberá tomar la(s) tableta(s) necesaria(s) de otro envase de respaldo.

COMO RETRASAR UN PERIODO

Para retrasar un período menstrual, la usuaria deberá saltar el intervalo libre de tabletas e inmediatamente iniciar con un nuevo empaque de Nordet[®]. El retraso puede continuarse tanto como se desee hasta que todas las tabletas en el nuevo envase se hayan ingerido. Durante el retraso la usuaria puede experimentar sangrado espontáneo o manchado. La ingesta regular de Nordet[®] deberá reiniciarse después del intervalo de los 7 días de descanso

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

Los síntomas en adultos y niños de sobredosificación con anticonceptivos orales pueden incluir náusea, vomito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en mujeres sangrado por privación. No hay un antídoto específico o un posterior tratamiento para la sobredosificación, si es necesario, el tratamiento se dirige hacia los síntomas.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 21 tabletas

14. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
Este producto deberá usarse bajo estricto control médico.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 82677 SSA
No. de IPP 173300415D0170
Fecha de aprobación 02 de Octubre de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Janahara Howard
Fecha de elaboración:	Fecha de elaboración (31 de Julio de 2017)
Médico que revisó y aprobó:	Dr. Guillermo L: Carpio Pertierra 25/07/2017
Fecha de Aprobación:	CDS Versión 12.0 del 04-Jul-17
Referencia:	Actualización de labeling en los rubros: 6.Contraindicaciones, 7.Precauciones generales, 10.
Motivo y descripción del cambio:	Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción.