

Colección  
Trabajos Clave

Serie

# Anticonceptivos Orales Combinados (III)

Nomegestrol / 17 Beta-Estradiol

## Nomegestrol y 17 Beta-Estradiol para la Anticoncepción por Vía Oral

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

**Patient Preference and Adherence**  
(7):607-619, 2013



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Nomegestrol y 17 Beta-Estradiol para la Anticoncepción por Vía Oral

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Nomegestrol Acetate-17b-Estradiol for Oral Contraception**

de

**Burke A**

integrante de

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

**Patient Preference and Adherence**

(7):607-619, 2013

**La combinación de nomegestrol y estradiol representa una innovación con eficacia al menos comparable con la de otros AO. Esta asociación se vinculó con menor número de días de metrorragia, así como con un perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad.**

## Introducción

Los anticonceptivos orales (AO) son el método de anticoncepción más popular en muchas partes del mundo, y se utilizan desde hace sesenta años. La primera combinación de este grupo, aprobada en 1960, fue el mestranol con noretinodrel, y actualmente se comercializan docenas de marcas. Si bien su popularidad es alta, la adhesión terapéutica y la satisfacción de algunas mujeres con su utilización representan aún un desafío. Si se usan correcta y uniformemente, la tasa de fracaso de este método es de 3 por cada 1 000 mujeres, pero en condiciones reales puede ser de hasta 8%, en gran parte por el abandono del uso del producto y problemas de adhesión terapéutica. Se sugirió además que podría haber riesgo de efectos adversos graves, aunque poco frecuentes, asociados con el uso de AO, por lo que continúan los estudios sobre las formulaciones más seguras.

La mayoría de los AO contienen actualmente etinilestradiol (EE), pero cada vez hay más interés en el 17 beta-estradiol (también denominado E2 o estradiol), un estrógeno natural que se cree que podría asociarse con menos efectos adversos que el EE. Hace varias décadas comenzó la búsqueda de formas de incorporar estradiol a los AO, pero existen problemas con la biodisponibilidad oral y perfiles de metrorragia poco satisfactorios, lo que siempre limitó su uso. Se cuenta con diversas progestinas comercialmente, pero fármacos como el desogestrel y la drospirenona se asociaron con mayor riesgo de tromboembolismo venoso cuando se utilizaron en AO combinados, por lo que también se buscan compuestos con perfiles de riesgo y beneficio más favorables.

El acetato de nomegestrol es una progestina creada en la década de 1980 para las terapias de reemplazo hormonal de la posmenopausia, y luego se diseñó como un anticonceptivo implantable. Recientemente se creó una formulación que combina nomegestrol y estradiol como anticonceptivo oral, y se comercializa desde 2011 en varios países del mundo, si bien no fue aprobada aún en Estados Unidos. El objetivo de

la presente revisión es resumir información sobre la farmacología del nomegestrol solo y en combinación con estradiol y analizar los criterios de interés como la eficacia y los patrones de metrorragia, además de otras cuestiones clínicas.

## Farmacología, mecanismo de acción y farmacocinética

Las progestinas, o progestágenos, son compuestos con actividad progestacional que permiten la transformación del endometrio de una forma proliferativa, favorecida por estrógenos, a una secretoria. El único compuesto natural de este tipo es la progesterona, que es inactivada cuando se administra por vía oral. Las progestinas sintéticas se relacionan estructuralmente con la testosterona o la progesterona. Las progestinas de primera y segunda generación, como el noretinodrel, la noretindrona y el levonorgestrel, son derivados de la testosterona o la 19 nortestosterona. La drospirenona es una progestina más nueva que deriva de la testosterona y es un análogo de la espirolactona. Muchas de las progestinas nuevas, como el acetato de ciproterona, la nestorona y el nomegestrol, son estructuralmente similares a la progesterona, por lo que su acción es más específica sobre el receptor de esta hormona. Este efecto limita la acción androgénica y otros tipos de efectos adversos, con efecto anticonceptivo similar.

El mestranol es un fármaco de tipo estrógeno que era utilizado en los primeros AO, y su desmetilación en el hígado produce EE, compuesto biológicamente activo que luego reemplazó al primero en las formulaciones de los AO. Las dosis de EE se redujeron progresivamente con el fin de eliminar los efectos adversos relacionados con la dosis de los AO. Si bien la reducción de 50 a 35 µg se asoció con menor riesgo de efectos adversos cardiovasculares como tromboembolismo venoso, no existen pruebas de que dosis  $\leq 20$  µg impliquen un riesgo aún menor. Dosis muy bajas de este fármaco se relacionaron además con mayor incidencia de metrorragias irregulares. El estradiol producido en el ovario

es un estrógeno natural potente, con potencial anticonceptivo y probablemente mejor perfil de seguridad cardiovascular que el EE, pero no se absorbe bien por vía oral y los resultados de los primeros intentos de utilizarla como anticonceptivo no fueron buenos. Los AO que contienen estradiol requieren progestinas potentes para estabilizar el endometrio; la primera combinación que incluyó estradiol fue la de dienogest y estradiol valerato, y el uso de cuatro dosis diferentes a lo largo del ciclo de 28 días se relacionó con patrones de metrorragia adecuados (aunque este esquema requería instrucciones complejas en caso de que la mujer se olvidara de tomar algún comprimido). El nomegestrol es la primera progestina que puede ser administrada a dosis fijas durante todo el ciclo en combinación con estradiol.

El efecto anticonceptivo de estos fármacos depende principalmente del componente de progestina, mientras que los estrógenos contribuyen con el control del ciclo y potencian la eficacia anticonceptiva. El nomegestrol tiene actividad antagonizadora (suprime la hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH]) y la estimulante de los folículos [*follicle-stimulating hormone*, FSH]), lo que evita el desarrollo folicular y la ovulación, además de engrosar el moco cervical y reducir el espesor del endometrio. Este fármaco es un agonista potente del receptor de progesterona, con alta afinidad (125% de la de la progesterona), y a diferencia de otras progestinas no se une a los receptores de andrógenos, mineralocorticoides o glucocorticoides. Existen pruebas de que el nomegestrol tendría propiedades antiandrogénicas leves a moderadas.

La biodisponibilidad por vía oral del nomegestrol es alta, de aproximadamente 65%, y el tiempo de vida media es de 45 a 50 horas, más largo que el de otras progestinas. Esto implica que el olvido de una toma representa menos dificultades que cuando se utilizan progestinas de menor tiempo de vida media. El nomegestrol se une a la albúmina, pero no a la globulina transportadora de hormonas sexuales, y se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450, por lo que existe interacción potencial con fármacos que inducen estas enzimas (como la rifampicina y algunos anticonvulsivos). La biodisponibilidad del estradiol es de 1 a 5%, y tras ser ingerido es metabolizado en el hígado a estrona y sulfato de estrona, entre otros. La circulación enterohepática mantiene niveles circulantes altos de estos compuestos, lo que hace variable su tiempo de vida media (que es de 3.6 horas cuando se administra vía intravenosa).

### Formulación, dosis y esquema de administración

Cada comprimido de esta combinación incluye 2.5 mg de nomegestrol y 1.5 mg de estradiol, y se administran una vez por día durante 24 días, tras lo cual existe un período libre de tratamiento de 4 días. Estas dosis se basaron en un estudio en fase IIa francés en el que se distribuyeron aleatoriamente 41 mujeres sanas de 18 a 35 años para que recibieran 0.625, 1.25 o 2.5 mg de nomegestrol, además de 1.5 mg de etinilestradiol, o bien 2.5 mg de nomegestrol únicamente. Un total de 38 participantes completaron este ensayo, que consistió en un ciclo de control y otro de tratamien-

to. En todos los grupos se observó supresión de la ovulación durante el período de tratamiento (por falta de concentración máxima de LH a la mitad del ciclo y la presencia de niveles de progesterona plasmática < 3 ng/ml), y el grado de supresión de la progesterona se correlacionó con la dosis de nomegestrol en los grupos que recibieron la combinación, mientras que sus niveles fueron mayores en quienes recibieron este fármaco únicamente en comparación con quienes recibieron 2.5 mg de nomegestrol y estradiol. En ningún grupo se observaron concentraciones máximas de FSH, y el mayor grado de supresión de la maduración folicular (por tener niveles inferiores de FSH) se detectó en el grupo tratado con 2.5 mg de nomegestrol y estradiol. El moco cervical fue similar en todos los grupos, y en todos los casos fue poco favorable para la fertilización.

El uso de esquemas de 24 días de tratamiento activo y 4 días sin recibir fármacos parece implicar beneficios como mejor supresión folicular, alivio de los síntomas premensuales y potencialmente mejor eficacia, y podrían además acortar el tiempo de metrorragia por privación, en comparación con los esquemas tradicionales de 21 días de tratamiento activo y 7 días de suspensión. Se comparó el uso de nomegestrol y estradiol según ambos esquemas en 80 mujeres, de las cuales 35 y 37 completaron el tratamiento con esquemas de 21 y 24 días de terapia activa, respectivamente, tras 3 ciclos, y no se detectó ningún caso de ovulación en ninguno de los grupos. Sin embargo, la media del diámetro del mayor folículo ovárico fue superior en quienes recibieron los fármacos durante 21 días en comparación con el otro grupo ( $13.0 \pm 7.5$  mm contra  $9.9 \pm 3.4$  mm,  $p = 0.02$ ), sin diferencias en el espesor del endometrio o el moco cervical.

### Eficacia

En dos ensayos clínicos aleatorizados se evaluó la eficacia de la combinación con nomegestrol y estradiol como AO en comparación con el uso de 3 mg de drospirenona y 30 µg de EE, en esquemas de 24 y 21 días, respectivamente. Se incluyeron mujeres sanas de 18 a 50 años, con índice de masa corporal (IMC) de 17.0 a 35.0, sin contraindicaciones para el uso de AO (según criterios de la Organización Mundial de la Salud), con estudios de Papanicolaou normales y que no recibieran fármacos contraindicados. En caso de olvido de alguna toma, se indicó tomar el comprimido lo antes posible y continuar con el esquema habitual, y se sugirió utilizar preservativos si las mujeres incluidas en el grupo de nomegestrol y estradiol se olvidaban la toma de un comprimido en los días 1 a 7 o 18 a 24 del ciclo, o dos comprimidos en los días 8 a 17; las incluidas en el grupo de drospirenona y EE debían utilizar preservativos si no habían tomado algún comprimido en cualquier momento del ciclo. Se evaluó la eficacia mediante el índice de Pearl y tablas de Kaplan-Meier.

De 2 152 mujeres distribuidas aleatoriamente en 95 instituciones, 1 591 recibieron nomegestrol y estradiol y 535, la otra combinación, y completaron el estudio de un año (13 ciclos de 28 días) 72% y 76.6% de las incluidas en estos grupos, respectivamente. Se acumularon 1 057 años de

exposición a nomegestrol y estradiol en mujeres de 18 a 35 años, y se constataron 4 embarazos durante el tratamiento, por lo que el índice de Pearl fue de 0.38 (IC 95%: 0.10 a 0.97); cuando se incluyeron en el análisis mujeres de 18 a 50 años, este índice fue de 0.31 (IC 95%: 0.08 a 0.79). En el otro grupo se acumularon 372 años de exposición en mujeres de 18 a 35 años, y se observaron 3 embarazos durante el tratamiento, por lo que el índice de Pearl fue de 0.81 (IC 95%: 0.17 a 2.35), y cuando se incluyeron las mujeres de 18 a 50 años, de 0.66 (IC 95%: 0.14 a 1.94). La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa; la tasa de embarazo acumulativo fue de 0.33% y 0.64% en estos grupos, respectivamente.

En el otro ensayo se distribuyeron aleatoriamente 2 281 mujeres para que recibieran alguna de estas dos combinaciones, y 1 666 personas fueron tratadas con nomegestrol y estradiol (988 completaron el estudio), y 554, con drospirenona y EE (344 completaron la investigación). Se acumularon 946 años de exposición a la primera combinación en mujeres de 17 a 35 años y se constataron 12 embarazos (índice de Pearl de 1.27, IC 95%: 0.66 a 2.22, y cuando se incluyeron las de 18 a 50 años fue de 1.13, IC 95%: 0.60 a 1.94), mientras que se acumularon 318 años de exposición a la segunda combinación, con 6 embarazos en mujeres de 18 a 35 años (índice de Pearl de 1.89, IC 95%: 0.69 a 4.11, y cuando se incluyeron las de 18 a 50 años fue de 1.83, IC 95%: 0.74 a 3.77), sin diferencias significativas entre los grupos. La tasa de embarazo acumulativa fue de 1.09% y 1.75%, respectivamente, sin diferencia significativa entre estas combinaciones.

### Patrones de metrorragia, seguridad y tolerabilidad

Los patrones de metrorragia inesperada y la duración y las características de la metrorragia por privación afectan la tolerabilidad de los anticonceptivos orales. En los estudios de eficacia se observó que el tratamiento con nomegestrol y estradiol se asociaba con menos días de metrorragias no planificadas en todos los períodos evaluados, con diferencias significativas en los últimos, en comparación con la combinación de drospirenona y EE. Si bien la incidencia de episodios importantes de metrorragia fue significativamente mayor en quienes recibieron la primera combinación durante los primeros ciclos, esta diferencia no fue significativa tras 4 a 6 ciclos de uso.

La incidencia de amenorrea o de ausencia de sangrado por privación también fue superior en quienes recibieron nomegestrol y estradiol. La incidencia de efectos

adversos graves asociados con el uso de esta combinación fue de 1.8 a 2%. La frecuencia de acné y de aumento de peso fue mayor en este grupo, en combinación con el uso de drospirenona, pero no se observaron efectos adversos sobre el perfil lipídico, la glucemia, la insulinemia, el perfil tiroideo o de glucocorticoides o la densidad mineral ósea. Se postuló que el uso de nomegestrol y estradiol se asociaría con menor riesgo de tromboembolismo que la combinación de levonorgestrel o drospirenona, y EE. La eficacia de la primera combinación parece ser independiente del IMC y la edad. Los efectos adversos fueron la causa de abandono del tratamiento de 17% a 18% de las mujeres que recibieron esta combinación, en comparación con 10% a 11% en las tratadas con drospirenona. Este fenómeno se observó especialmente en mujeres de 18 a 24 años, fumadoras, usuarias de AO por primera vez o de determinadas etnias, sin efecto importante del tipo de tratamiento administrado. Las irregularidades menstruales, el acné y el aumento de peso fueron las principales causas de abandono de la terapia en quienes recibieron nomegestrol y estradiol.

### Conclusión

Los autores concluyen que la combinación de nomegestrol y estradiol representa una innovación con eficacia al menos comparable con la de otros AO. Esta asociación se vinculó con menor número de días de metrorragia, así como con un perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145225">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145225</a></p>

FEMIDEN®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto activo rosa contiene: nomegestrol acetato 2,5 mg, estradiol 1,5 mg; excipientes cs. Cada comprimido recubierto inerte blanco contiene: excipientes cs. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Anticonceptivo oral. INDICACIONES: Evitar el embarazo en mujeres que deciden adoptar este método (anticoncepción oral). POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: FEMIDEN® debe tomarse diariamente durante 28 días consecutivos. El envase contiene 24 comprimidos rosa activos con los cuales se inicia la ingesta, continuando con cuatro comprimidos blancos inactivos. Una vez terminado el envase, se comienza con el siguiente, sin interrupción alguna de la ingesta diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. Los comprimidos deben administrarse diariamente vía oral y con algo de líquido si es necesario, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas y en el orden indicado en el blister. Para facilitar la toma, la usuaria deberá seleccionar el adhesivo correspondiente que comience con el día de inicio de la toma del comprimido y adherirlo en el blister. Como comenzar a tomar FEMIDEN® - Sin uso previo, en el último mes, de anticonceptivos hormonales: se empezarán a tomar los comprimidos el primer día de la metrorragia, es decir el primer día del ciclo natural de la mujer. - Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): la usuaria podrá comenzar a tomar FEMIDEN® preferentemente al día siguiente del último comprimido que contiene los principios activos de su AOC anterior, o a más tardar, deberá comenzar con FEMIDEN® al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. Para el caso que la mujer haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, deberá empezar a tomar FEMIDEN® preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar. - Cambio desde un método que contiene sólo progestágeno (implante, inyectable, minipíldora) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) hormonal: FEMIDEN® deberá iniciarse el día de la extracción del dispositivo intrauterino o del implante y administrarse, en el caso de un inyectable, el día que debiera aplicarse la siguiente inyección. La minipíldora puede cambiarse cualquier día y FEMIDEN® deberá empezarse al día siguiente. En estas situaciones se instruirá a la mujer para que use además un método de barrera hasta que haya tomado durante siete días los comprimidos rosa activos ininterrumpidamente. - Luego de un aborto espontáneo en el primer trimestre: la mujer puede iniciar FEMIDEN® inmediatamente, sin necesidad de medidas anticonceptivas adicionales. - Luego de un aborto espontáneo en el segundo trimestre o del parto: comenzar FEMIDEN® entre el día 21 y el 28 después de un aborto espontáneo en el segundo trimestre o del parto. En el caso de comenzar posteriormente, deberá utilizar un método de barrera hasta que haya cumplido la toma, durante siete días sin interrupciones, del comprimido rosa activo. Si la mujer ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien esperar a tener su primera menstruación. Conducta ante el olvido de la toma de algún comprimido. En caso de haber transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, no se reduce la protección anticonceptiva. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual. En caso de haber transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, puede verse reducida la protección anticonceptiva. - Días 1 a 7: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. No obstante, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo un condón. - Días 8 a 17: la mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. En el caso que la usuaria haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días previos al comprimido omitido, no será necesario establecer precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días. - Días 18 a 24: Ante la proximidad a la fase de comprimidos de placebo el riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente, aunque es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva al ajustar el calendario de toma de comprimidos. Al cumplir con cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesaria la implementación de medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos en los siete días previos al primer comprimido olvidado. De lo contrario, deberá seguir sólo la primera opción y tomar medidas adicionales en los siete días siguientes. 1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. A partir de allí seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Se debe desechar los cuatro comprimidos de placebo y comenzar el siguiente envase blister de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos. 2. La mujer puede interrumpir la toma de comprimidos activos del envase blister actual y a continuación deberá tomar comprimidos de placebo o inactivos durante un período de hasta cuatro días, incluyendo la cantidad de días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos. Seguidamente debe iniciar el siguiente envase blister. Conducta en caso de trastornos digestivos. Ante alteraciones digestivas agudas (por ejemplo, diarrea o vómitos), la absorción de los principios activos puede verse afectada y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales. En el caso de producirse vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido rosa, se deberá tomar un comprimido nuevo lo antes posible, preferentemente en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos. Como retrasar un período o cambiar los períodos. Con el objetivo de retrasar un período la usuaria deberá seguir con otro envase blister de FEMIDEN® sin necesidad de tomar los comprimidos blancos de placebo del envase actual. La prolongación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosa activos del segundo envase se terminen. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de FEMIDEN®. Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho, ataque isquémico transitorio). Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial como por ejemplo: hipertensión grave; diabetes mellitus con síntomas vasculares; dislipoproteinemia grave. Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus). Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Alteraciones tromboembólicas: el uso de cualquier AOC (incluido FEMIDEN®) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso, siendo máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez. Se desconoce cómo FEMIDEN® puede afectar a este riesgo en comparación con otros AOC. El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las mujeres que toman AOC aumenta con: el incremento de la edad, antecedentes familiares positivos (algún caso de TEV en hermanos o padres a una temprana edad), una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave, la inmovilización prolongada, la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>). Es aconsejable en las situaciones quirúrgicas y de inmovilización prolongada interrumpir el uso, y en el caso de una cirugía programada suspenderlo por lo menos con cuatro semanas de anticipación y reanudarlos dos semanas después de la recuperación completa de la movilidad. También se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio), siendo excepcional la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, renales, mesentéricas, retinianas o cerebrales. El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las mujeres que toman AOC aumenta con: el incremento de la edad, el tabaquismo (mayor aumento de riesgo en fumadoras frecuentes y de mayor edad, especialmente en las mujeres mayores de 35 años), por esto se aconseja fervientemente dejar de fumar, a las mujeres mayores de 35 años, si desean usar un AOC. Aumenta además con antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una temprana edad), la obesidad, la migraña, la hipertensión, la dislipoproteinemia, las cardiopatías valvulares, la fibrilación auricular. El aumento en la intensidad o frecuencia de la migraña durante el uso de AOC puede ser un motivo de interrupción de FEMIDEN®. Las siguientes patologías se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos: lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, diabetes mellitus, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y la enfermedad de células falciformes. Se deberá prestar especial atención al mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio. Neoplasias: Se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres que toman AOC durante un tiempo mayor a 5 años, aunque se mantiene la controversia sobre esta observación ya que otros factores confusores como el comportamiento sexual y el virus de papiloma humano (HPV) pueden ser atribuibles también a este resultado. El riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24) y este exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años luego de la interrupción del uso de AOC. Raramente se ha comunicado la aparición de tumores hepáticos benignos y malignos, en las mujeres que toman AOC. Otras patologías: Mayor riesgo de pancreatitis puede presentarse en mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares que toman AOC. Se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial, siendo muy infrecuentes los aumentos clínicamente relevantes. Los estrógenos exógenos (AOC) pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario. Puede requerirse la suspensión del uso de AOC, en trastornos agudos o crónicos de la función hepática, hasta que se normalicen los indicadores de la función hepática, y en casos de recurrencia de ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales. No hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (0,05 mg de etinilestradiol). Se ha relacionado el uso de AOC con el empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. También con la producción de cloasma, en especial en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico, por lo que éstas deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. La eficacia de los AOC puede verse afectada en caso de que, se olviden tomar los comprimidos, del uso de medicamentos concomitantes o de trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos. Todos los AOC pueden producir una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto sólo será significativo, evaluar cualquier hemorragia irregular, luego de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de hemorragias intrínsecas en mujeres que tomaban FEMIDEN® durante estos meses, varió entre el 15 y el 20%. La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan FEMIDEN® es, en promedio, de tres a cuatro días, aunque también pueden notar la ausencia de la misma sin estar embarazadas. Si no hay metrorragia de privación y FEMIDEN® se ha tomado según las instrucciones de la sección POSOLOGÍA, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si FEMIDEN® no se hubiese tomado acorde a las instrucciones o si hubiera dos fallos de metrorragias de privación consecutivas, debe descartarse el embarazo antes de continuar el uso de FEMIDEN®. Interacciones Farmacológicas: Efectos de otras drogas sobre FEMIDEN®. Los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo oral al aumentar la depuración de las hormonas sexuales: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, primidona, bosentan, hierba de San Juan, oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina, ritonavir, nelfinavir, nevirapina y efavirenz. Con estos medicamentos debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo. Efectos de FEMIDEN® sobre otras drogas, lamotrigina. Efectos sobre análisis de laboratorio. Los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras (globulina que se fija a los corticosteroides), las fracciones lipídico/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis pueden verse alterados por el uso de esteroides anticonceptivos. Datos preclínicos sobre seguridad: El acetato de nomegestrol no es genotóxico. No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. Los estudios de toxicidad reproductiva de la asociación han demostrado fototoxicidad compatible con la exposición al estradiol hemihidrato. Debe tenerse presente que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormono-dependientes. Embarazo y Lactancia: FEMIDEN® no está indicado durante el embarazo. En caso que se produzca un embarazo mientras se toma FEMIDEN®, debe interrumpirse su administración. No ha sido evidenciado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógeno cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo. No hay evidencia de que las pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y sus metabolitos excretados con la leche tengan un efecto perjudicial en la salud del lactante. Los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por este motivo, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño. Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos con acetato de nomegestrol y estradiol hemihidrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: disminución de la libido, alteración del estado de ánimo, depresión /estado de ánimo depresivo, cefalea, migraña, náuseas, acné, metrorragia de privación anormal, metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico, aumento del peso, edema, irritabilidad. Ocasionales: retención de líquidos, aumento del apetito, sofocos, distensión abdominal, sequedad de la piel, hiperhidrosis, prurito, alopecia, seborrea, sensación de pesadez, hinchazón de las mamas, nódulos de la mama, galactorea, hipomenorrea, síndrome premenstrual, espasmo uterino, dispareunia, sequedad vaginal, aumento de las enzimas hepáticas. PRESENTACIONES: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos rosa activos + 4 comprimidos blancos inactivos). GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: May-2013.

# femiden®

75  
Gador  
1940-2015

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG



## Te acompaña

Primera formulación anticonceptiva oral monofásica combinada con nomegestrol, progestágeno de larga vida media y estradiol, estrógeno natural <sup>(1)</sup>



- Para mujeres de 18 a 50 años <sup>(1-2)</sup>
- Alta eficacia anticonceptiva <sup>(1)</sup>
- Menstruaciones leves, breves y tolerables <sup>(1)</sup>
- Menor impacto metabólico y sobre los factores de coagulación <sup>(1)</sup>
- Esquema sencillo de dosificación 24+4 <sup>(1)</sup>
- Adecuado control de ciclo <sup>(2)</sup>
- Sin efecto significativo sobre la DMO e impacto neutral en el peso y el acné <sup>(2)</sup>
- Régimen más aceptable <sup>(1)</sup>



605297 FMN 215-05



FÁCIL  
GRATIS  
ÚTIL

La nueva aplicación de Gador que le recuerda la toma de su anticonceptivo.  
[www.gadormujer.com.ar](http://www.gadormujer.com.ar)

Disponible para:



RÉGIMEN APROBADO POR  
**FDA**

(1) Yang L. and Plosker G.; Nomegestrol Acetate/Estradiol - In Oral Contraception; Drugs 2012; 72 (14): 1917-1928. (2) Mansour D, et al; Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17  $\beta$ -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen; Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16 (6): 430-443.



Gador  
Al Cuidado de la Vida  
<http://www.gador.com.ar>



Compromiso con el medio ambiente

Prohibido crecer en la vía pública. Ley 250: "Reserva, Reserva, Reserva".