



Levonorgestrel Etinilestradiol LIF

Levonorgestrel Etinilestradiol

Comprimidos recubiertos

Expendio Bajo Receta Médica

Industria Argentina

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: levonorgestrel 0,15 mg, etinilestradiol 0,03 mg, excipientes autorizados: lactosa, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio, cubierta gastrosoluble c. s.

Acción terapéutica: Anovulatorio.

Indicaciones: anticoncepción hormonal.

Características farmacológicas/propiedades.

Acción farmacológicas: Los AOC inhiben la ovulación por múltiples mecanismos siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual, además los OC actúan espesando el moco cervical dificultando el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino. Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc), como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

Absorción

Administrado por vía oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de cerca de 3-4 ng/ml se alcanzan aproximadamente una hora después de una sola toma. La biodisponibilidad de levonorgestrel es prácticamente completa después de la administración oral.

Distribución

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

Metabolismo

El levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías conocidas del metabolismo esteroideo. La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1,3 - 1,6 ml/min/Kg.

Eliminación

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

Condiciones en estado de equilibrio

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

Etinilestradiol

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Condiciones en estado de equilibrio

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Cómo tomar Levonorgestrel-Etinilestradiol LIF

Si se toma correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora. Las grageas deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará una gragea diaria durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días sin tomar grageas, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar la última gragea, y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar Levorgestrel-Etinilestradiol LIF

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

Las grageas se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2-5, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

• *Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado (AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico.*

La mujer debe comenzar a tomar Levonorgestrel-Etinilestradiol LIF preferiblemente el día siguiente al de la toma de la última gragea con hormona de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin grageas o al intervalo al que tomaba grageas sin hormonas de su AOC previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe comenzar a tomar Levonorgestrel-Etinilestradiol LIF preferiblemente el día en que estos se retiran, pero a más tardar el día que tendría lugar la siguiente aplicación.

• *Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldoras, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno.*

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

• *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.*

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

• *Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.*

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y lactancia". Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

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

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

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

1. Nunca se debe suspender la toma de grageas por mas de 7 días;

2. Es necesario tomar las grageas de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisis-ovario. En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

• **Semana 1**

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

• **Semana 2**

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

• **Semana 3**

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

1. La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma grageas.

2. Se le puede aconsejar que deje de tomar las grageas del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar grageas, incluyendo en este período los días en que olvido tomar las grageas, y luego continuar con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de grageas, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin medicación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la gragea, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de grageas que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna gragea". Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de grageas, tomará la gragea o grageas extra que necesite de otro envase.

Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase de Levonorgestrel-Etinilestradiol LIF sin dejar el intervalo usual sin grageas. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee, hasta que se acabe el segundo envase. Durante ese período la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. A continuación se deja el intervalo usual de 7 días sin grageas y se reanuda la toma regular de Levonorgestrel-Etinilestradiol LIF. Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer esta acostumbrada con su esquema actual, debe acortar el próximo intervalo libre de grageas tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

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

- Presencia o antecedentes de episodios tromboticos/tromboembolicos arteriales o venosos (Ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.

- Presencia o antecedentes de próximos de una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).

- La presencia de un factor de riesgo o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

- Diabetes mellitus con compromiso vascular.

- Enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.

- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p. ej. de los órganos genitales o de las mamas).

- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

- Embarazo conocido o sospecha del mismo.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC, por lo que la mujer en particular y el disurtorio con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

• **Trastornos circulatorios**

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

Durante el empleo de todos los AOC, pueden aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC. Este aumento del riesgo se presenta después del inicio o reinicio (tras un intervalo de 4 semanas o más de grageas) en la toma con mismo AOC o de diferentes AOC. Los datos de un estudio amplio prospectivo de cohorte de tres brazos sugieren que este mayor riesgo está principalmente presente en los primeros 3 meses. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol) es de 2 a 3 veces mayor que en las mujeres no usuarias de AOC que no se encuentran embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado durante el embarazo y parto, TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en el 1-2% de los casos).

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej. en venas y arterias hepáticas, mesentericas, renales, cerebrales o retinianas en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC. Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: hinchazón unilateral de la pierna o el largo de una vena en la pierna, dolor o sensibilidad en la pierna que se puede sentir al estar de pie o caminando; aumento del calor en la pierna afectada; piel roja o enrojecida en la pierna. Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir: inicio súbito de dificultad inexplicable para respirar o respiración rápida; tos repentina, con sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad, aturdimiento o mareos severos, latidos rápidos o irregulares del corazón. Algunos de estos síntomas (por ejemplo "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden ser malinterpretados como eventos más frecuentes o menos graves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidentes cerebrovasculares, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo, confusión repentina, dificultad para hablar o entender, problemas repentinos para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar; mareos, pérdida del equilibrio o de coordinación; dolor de cabeza súbito y severo o prolongado sin causa aparente; pérdida del conocimiento o desmayo con o sin convulsión. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor súbito, hinchazón y ligera coloración azulada de una extremidad, abdomen agudo.

Los síntomas de infarto de miocardio pueden incluir: dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de presión o de pesadez en el pecho, en el brazo o debajo del esternón, malestar que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazos, estómago, saciedad, indigestión o sensación de ahogo, sudor, náuseas, vómitos o mareos, debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar; latidos rápidos o irregulares del corazón. Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

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

- edad

Inducción enzimática (incremento del metabolismo hepático):
Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomiales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas.

EFFECTOS SECUNDARIOS

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

Laboratorio LIF S.E.
French 4950 (3000 Santa Fe)
Directora Técnica: María Cecilia Selis – Farmacéutica M.N. 12.024
Cabe última aprobación de Prospecto autorizada por ANMAT: 23/07/2013