



Divina®

Dospirenona 3 mg Ethinilestradiol 0,03 mg

Comprimidos recubiertos
Industria Uruguaya - Venta bajo receta

Fórmula:

Cada comprimido recubierto amarillo de activo contiene: Núcleo: Dospirenona 3,00 mg; Ethinilestradiol 0,03 mg. Excipientes: lactosa monohidrato; almidón de maíz; almidón de maíz pregalatinizado; crospovidona; povidona K-30; polisorbato 80; estearato de magnesio. Cubierta: opadry II amarillo (85F32450).

Cada comprimido recubierto blanco de placebo contiene: Núcleo: povidona K-30; lactosa anhidra; estearato de magnesio. Cubierta: opadry II blanco (85F18422).

Acción terapéutica:

Anovulatorio.

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal.

Características farmacológicas:

Farmacodinamia.

La acción contraceptiva de la asociación Ethinilestradiol y Dospirenona se basa en distintos factores, siendo el más importante la inhibición de la ovulación. Es un preparado combinado de contracción oral.

En dosis terapéuticas Dospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades antiminalerocorticoide. No presenta ningún efecto estrogeno, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto otorga a la Dospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterna. De los estudios clínicos se deduce que por las leves propiedades antiminalerocorticoideas tiene un leve efecto natriurético.

Farmacocinética.

Dospirenona:

Absorción: después de la ingestión repetida, la Dospirenona se reabsorbe rápida y totalmente. Al cabo de una sola ingestión se alcanza el valor máximo en suero de aproximadamente 36 ng/ml en el lapso de 1 a 2 horas posteriores a la misma. Al cabo de la ingestión repetida durante un ciclo de tratamiento se obtiene una concentración máxima, de 60 ng/ml en 7 a 14 días.

La absoluta biodisponibilidad de la Dospirenona es del 76 al 85 %. Una simultánea ingesta de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución: al cabo de la ingestión oral, los niveles de la Dospirenona en suero descienden en 2 etapas caracterizadas por tiempos medios de 1,6 +/- 0,7 hs. y 27,0 +/- 7,6 hs. La Dospirenona se une con la albúmina en suero, no conformando unión con la globulina que une a las hormonas sexuales (SHBG) o la globulina que transporta corticoides (CBG). Solo del 3 al 5 % de la concentración total del principio activo en suero se presenta como esteroide libre. El aumento del SHGB inducido por el Ethinilestradiol no influye sobre el enlace de las proteínas en suero de la Dospirenona. El volumen aparente de distribución de la Dospirenona asciende a 3,7 +/- 1,2 l/kg. del peso corporal.

Metabolismo: la Dospirenona se metaboliza en su mayor parte después de la ingesta oral.

Los principales metabolitos en plasma son el ácido de la Dospirenona, que se forma por una apertura del anillo láctónico y el sulfato 4,6-dihidro-Dospirenona-3, ambos formados sin intervención del sistema P450. Basándose en análisis en vitro, la Dospirenona se metaboliza en pequeñas cantidades a través del citocromo-P450 3A4.

Eliminación: el valor de la eliminación metabólica de la Dospirenona en suero asciende a 1,6 +/- 0,2 ml/min/kg. de peso corporal. La Dospirenona solo se elimina en trazas. Los metabolitos de la Dospirenona se eliminan con la materia fecal y la orina en una relación aproximada de 1,2 a 1,4. El tiempo medio de la eliminación metabólica a través de la orina y la materia fecal asciende aproximadamente a 40 horas.

Ethinilestradiol:

Absorción: al cabo de la ingestión, el Ethinilestradiol es reabsorbido rápida y completamente. Despues de la administración de 0,03 mg, se logra un valor máximo de concentración en plasma de 100 pg/ml en 1 a 2 horas. El Ethinilestradiol está sometido a un fuerte efecto de primer paso, cuya intensidad varía individualmente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 45%.

Distribución: el Ethinilestradiol tiene un volumen aparente de distribución de 5,1 kg. de peso corporal y se une aproximadamente en un 98% con proteínas del plasma. El Ethinilestradiol induce la síntesis de la globulina de SHBG y la globulina CBG en el hígado. Durante el tratamiento con 0,03 mg de Ethinilestradiol la concentración en plasma de SHBG aumenta de 70 a aproximadamente 350 nmol/l.

El Ethinilestradiol pasa en reducida cantidad a leche materna (0,02% de la dosis).

Metabolismo: el Ethinilestradiol no se elimina en forma inalterada. Los metabolitos se eliminan a través de la orina y la bilis en relación 4:6. El tiempo medio de eliminación metabólica es de aproximadamente 1 dia. El tiempo medio de eliminación asciende a 20 horas.

Posología y modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse todos los días aproximadamente a la misma hora, con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos se extraen siguiendo el sentido de la flecha indicada en el blister, comenzando siempre con el primer comprimido de color amarillo y, al finalizar éstos, al día siguiente y sin ninguna interrupción se toma un comprimido por día de color blanco hasta finalizar el envase. Debe ingerirse diariamente un comprimido, durante 28 días consecutivos. Al día siguiente de la toma del último comprimido de un envase se comienza con la ingestión de los comprimidos del blister siguiente. Por lo general, un sangrado similar al menstrual se produce luego de la toma del último comprimido de color amarillo.

Comienzo de ingestión de los comprimidos:

• Sin ingestión anterior de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior). Se debe comenzar con la ingestión de los comprimidos el 1 día del ciclo (es decir el primer día del sangrado menstrual).

• Cambio desde otro anticonceptivo oral combinado. Comenzar el tratamiento con Divina® al día siguiente de la toma del último comprimido de un envase anterior o luego de la toma del último comprimido de placebo de un envase anterior.

• Cambio de un preparado con gestágeno solo (minipíldora, inyectable, implante). En caso de estar tomando un anticonceptivo de gestágeno solo (minipíldora) puede efectuarse el cambio en cualquier día; el cambio desde un implante se efectúa el día de retiro del mismo, y desde un preparado inyectable, el día que debiera aplicarse la siguiente inyección.

• Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre.

La ingestión puede comenzarse inmediatamente, no siendo necesarias en este caso medidas anticonceptivas adicionales.

• Después de un alumbramiento o un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Deberá indicarse a la paciente el comienzo de la ingestión en los 21 o 28 días posteriores a un alumbramiento o un aborto espontáneo en el segundo trimestre. En caso de comenzar más tarde, la paciente debe emplear adicionalmente un método de barrera durante los primeros 14 días. Si ya se mantuvieron relaciones sexuales, debe excluirse la posibilidad de un embarazo antes de comenzar la ingestión o esperar el primer sangrado menstrual.

Cómo proceder en caso de olvidarse de la ingestión de los comprimidos amarillos (activos, con hormonas):

La mujer debe tomar el comprimido en cuanto se de cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes a la hora habitual. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca se encuentre del intervalo usual sin medicación, mayor es el riesgo de embarazo. Si la toma de un comprimido se retraza más de 12 horas, la mujer deberá tomar el mismo tan pronto como se acuerde, incluso si ésta significara tomar dos comprimidos a la vez (debiendo tomar los siguientes a la hora habitual) y debe utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los primeros 14 días de la toma.

Cómo proceder en caso de vómitos o diarrea:

Si se sufre de vómitos o diarrea en las primeras 3 a 4 horas después de la ingestión de uno de los comprimidos de color amarillo es factible que el organismo no absorba completamente el principio activo. Por ello, debe ingerirse a la brevedad otro comprimido.

Contraindicaciones:

Los preparados combinados de contracción oral no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación. Si alguno de los trastornos enunciados se presentara por primera vez durante la ingestión del preparado combinado, debe discontinuarse inmediatamente el mismo.

No deben administrarse en caso de:

• Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar actual o previa. • Trombosis arteriales anteriores o existentes (p.ej. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o trastornos (p.ej. angina pectoris y ataques isquémicos pasajeros). • Presencia de un factor de riesgo severo o de varios factores de riesgo de trombosis arterial. -Diabetes mellitus con complicación vascular. -Hipertensión severa. -Dislipoproteinemia severa. -Predispoción hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales, como resistencia a PCA (proteína-C activada), deficiencia de antitrombina III, de proteína-C, proteína-S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipínicos, anticogulante Lípico). • Grave afección hepática existente o anterior, hasta tanto no se hayan normalizado los valores del funcionamiento hepático. • Grave insuficiencia renal o disfunción renal aguda. • Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos. • Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarias, si son influenciadas por hormonas sexuales. • Hemo-

rragias vaginales no habituales de origen no diagnosticado • Migraria con síntomas neurogénicos locales en la anamnesis. • Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en dichos comprimidos recubiertos.

Precauciones y advertencias:

Al estar en presencia de alguna de las patologías/factores de riesgo, deberán evaluarse las ventajas de un preparado combinado anticonceptivo oral frente a los posibles riesgos que puedan surgir para un paciente y exponerle los mismos, antes de que la paciente se decida por la ingestión.

En caso de desmejorar o presentarse una primera manifestación de alguna de las patologías o factores de riesgo abajo mencionados, la paciente debe acudir a su médico.

Este último deberá entonces decidir, si ha de discontinuarse la ingestión del fármaco.

En estudios epidemiológicos pudo establecerse una relación entre el uso de preparados combinados de contracción oral y un aumento de riesgo de episodios tromboembólicos venosos (trombosis de venas profundas, embolias pulmonares) y arteriales (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio). Estos estudios han demostrado que el riesgo de tromboembólicas venosas (TEV) aumenta con la administración de anticonceptivos orales. La incidencia estimada de TEV en pacientes que usan anticonceptivos orales con reducida dosis de estrógenos (<50 mcg. de Ethinilestradiol) es de hasta 10-15 casos en 100.000 años de mujer comparado con hasta 4 casos por 100.000 años de mujeres que no lo usan, aunque este riesgo es menor que el que se presenta en un embarazo (es decir, 60 casos por 100.000 años). En pacientes usuarias de anticonceptivos orales, rara vez se informa de trombosis en otros segmentos de vasos sanguíneos, por ejemplo en las venas y arterias del hígado, mesenterio, riñón o retina. No existe consenso, si tales episodios guardan relación con la ingestión de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de una trombosis venosa arterial pueden ser:

• Dolores no habituales o hinchazón en una pierna. • Dolor agudo en el pecho, posiblemente con irradiación hacia el brazo izquierdo. • Repentina fatiga respiratoria. • Fos repentina. • Cefalea intensa o continua no habitual. • Repentina pérdida de visión parcial o total. • Diplopia. • Disartria o afasia. • Vértigo. • Colapso, con o sin ataque de epilepsia. • Pérdida de fuerza o debilidad en una mitad del cuerpo. • Trastornos de la motricidad. • Abdomen agudo.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en pacientes usuarias de preparados combinados de contracción oral aumenta con:

• Mayor edad. • Una anamnesis familiar positiva (manifestación de episodios tromboembólicos venosos en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). En caso de sospechar una predisposición hereditaria, deberá efectuarse una consulta con un especialista, antes de decidir respecto de la administración de un preparado combinado de contracción oral. • Inmovilización más prolongada, en caso de intervención quirúrgica mayor. En estos casos se recomienda discontinuar con el anticonceptivo oral (en caso de una intervención quirúrgica planificada al menos 4 semanas antes) y reiniciar la ingestión, en general aproximadamente 2 semanas después de iniciado el total de actividades. Debiera considerarse un tratamiento antitrombótico en caso de que la ingestión de los comprimidos recubiertos no se haya interrumpido a tiempo. • Obesidad. • Respeto de la eventual importancia de várices y tromboflebitis superficial en la primera manifestación o evolución progresiva de una trombosis venosa, no existe consenso. El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales al usar preparados combinados de contracción oral aumenta con:

• Mayor edad. • Tabaquismo (se debe recomendar dejar de fumar a aquellas mujeres mayores de 35 años que desean utilizar un preparado combinado de anticoncepción oral). • Dislipoproteinemia. • Hipertensión arterial. • Afeción de las válvulas cardíacas. • Fibrosis auricular.

La presencia de un grave factor de riesgo o múltiples factores de riesgo para afecciones de vasos venosos o arteriales, también pueden presentar una contraindication. También aquí debe considerarse la posibilidad de una terapia anticoagulante. Las pacientes usuarias de preparados combinados de contracción oral deberían ser especialmente advertidas de acudir al médico al presentarse eventuales indicios de una trombosis. En caso de sospecha o diagnóstico de trombosis debe discontinuarse la ingestión del preparado combinado de contracción oral y a raíz del potencial teratogénico de la terapia anticoagulatoria instaurar un adecuado método anticonceptivo no hormonal.

Otras patologías, en las que pueden presentarse complicaciones de vasos sanguíneos, son diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico y enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

Un aumento de frecuencia y gravedad de ataques de migraña bajo la aplicación de un preparado combinado de contracción oral (que puede ser un indicio para un episodio cerebrovascular) puede ser la causa para la inmediata interrupción de la ingestión del fármaco.

Otras patologías:

En pacientes que ingeren Divina® y simultáneamente otros fármacos con potencial para aumentar el potasio en suero, como p.ej. inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos retenedores de potasio o antinfiamatorios no esteroides prolongados, debe controlarse el potasio en suero durante el primer ciclo de administración.

En pacientes con insuficiencia renal puede estar limitada la capacidad de eliminar el potasio. La ingestión de Dospirenona no demostró influencia decisiva sobre el contenido de potasio en suero de pacientes con leves disfunciones renales, hasta las de mediana gravedad. A pesar de ello debiera vigilarse cuidadosamente a estas pacientes bajo ingestión adicional de fármacos retenedores de potasio con relación a la hipercalemia.

Los pacientes que padecen de hipertrigliceridemia u ostentan antecedentes familiares pueden presentar un riesgo incrementado de contraer pancreatitis bajo el suministro de preparados combinados de contracción oral.

Aunque se informó de muchas pacientes que con la ingestión de preparados combinados de contracción oral presentaron un leve aumento de presión arterial, son escasos los casos de aumento de presión arterial relevantes clínicamente.

Sólo en estos casos aislados se requiere una inmediata interrupción de la ingestión del anticonceptivo oral combinado. No pudo comprobarse una relación sistemática entre la administración de preparados combinados de contracción oral y una hipertensión arterial clínicamente relevante.

Pero si en estos casos se observan valores de presión arterial aumentados en forma permanente o si el aumento es significativo, sin ceder con la correspondiente terapia, debe discontinuarse la ingestión del fármaco. Si resulta conveniente puede retomarse la ingestión de los preparados combinados de contracción oral al normalizar los valores de presión arterial tratada adecuadamente.

Según lo informado las siguientes patologías surgen o se intensifican con el embarazo o con la ingestión de un anticonceptivo oral aunque hasta el momento no pudo comprobarse fehacientemente la relación con el fármaco mencionado: ictericia colestática y/o prurito; colitis; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham, herpes gravídico, hipacusia por otosclerosis.

Las disfunciones hepáticas agudas o crónicas hacen necesaria interrumpir la ingestión del preparado combinado de contracción oral, hasta que los índices de la función hepática se hayan normalizado nuevamente. También es necesario discontinuar la ingestión del preparado mencionado a causa de una recidiva de ictericia colestática y/o prurito debido a colestasis que haya surgido en un embarazo anterior o durante la administración de hormonas sexuales esteroideas. Aunque los anticonceptivos orales combinados pueden influir en la posología en las pacientes diabéticas que ingeren los mismos. Pero se debe vigilar cuidadosamente a esas pacientes sobre todo en la primera etapa de administración.

Con la ingestión de estos preparados también se informó un agravamiento de depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Ocasionalmente pueden presentarse cloásmas, especialmente en pacientes con antecedentes de cloásma gravídico; por ello las mujeres con esa predisposición no debieran exponerse directamente a la radiación solar o ultravioleta si ingeren anticonceptivos orales combinados.

Previo a la nueva o repetida prescripción de Divina® debe efectuarse un exhaustivo control médico y exclusión de un embarazo. Además se debe recalcar que la ingestión de anticonceptivos orales no ofrece protección alguna frente a una infección HIV-SIDA u otras patologías de transmisión sexual.

Con todos los preparados combinados de contracción oral pueden presentarse sangrados irregulares (spotting o metrorragia), ante todo en los primeros meses. Por ello es aconsejable realizar el diagnóstico después de la etapa de acostumbramiento de aproximadamente tres ciclos.

En caso de persistir el sangrado irregular o si se presentan trastornos del ciclo hasta entonces regulares, deberán considerarse causas no hormonales y tomarse las medidas necesarias de diagnóstico, a fin de excluir una afección maligna o un embarazo. Esto también puede incluir un legrado.

Es posible que en algunas pacientes no se produzca el sangrado menstrual en el intervalo sin ingestión de los comprimidos recubiertos. Pero si el contraceptivo oral combinado se ingiere respetando la posología, un embarazo es poco probable. Si la ingestión no se efectúa regularmente o hubo dos faltas consecutivas del sangrado menstrual, debe excluirse la posibilidad de un embarazo, antes de continuar con la ingestión del preparado combinado.

Algunos estudios epidemiológicos han informado aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino con la utilización de anticonceptivos orales durante tiempo prolongado.

Interacciones con medicamentos:

• Influencia de otros medicamentos.

Las interacciones medicamentosas que provocan un clearance aumentado de hormonas sexuales pueden provocar metrorragias y falta de efectividad del anticonceptivo oral. Ese efecto fue comprobado para hidantoinas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina. Se sospecha asimismo de la oxacarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y fármacos que contienen hipérico. El mecanismo de esta interacción parece deberse a las propiedades de inducción de la enzima hepática de estos fármacos. Por lo general recién se alcanza la inducción enzimática máxima en 2 a 3 semanas, pudiendo perdurar hasta 4 semanas o más, después de discontinuar la administración del fármaco.

Asimismo se informó de la falta de efectividad de anticonceptivos orales bajo la ingestión de antibióticos como ampicilinas y tetraciclinas, aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo de esta interacción medicamentosa.

Las pacientes tratadas por un corto plazo (hasta una semana) con un fármaco de los antes mencionados, debieran emplear métodos anticonceptivos adicionales de barrera a la ingestión del anticonceptivo oral combinado, es decir, durante la administración de los medicamentos mencionados y los 7 días posteriores al cese de administración. Las pacientes tratadas con rifampicina deberán usar además del preparado anticonceptivo combinado, un método adicional de barrera durante el tratamiento con rifampicina y por los siguientes 28 días. Si debe continuarse con la ingestión de medicación acompañante aún después de terminar un blister de ciclo del preparado combinado, se deberá comenzar inmediatamente con la ingestión de los comprimidos del próximo blister sin efectuar la pausa intermedia.

En el caso de mujeres que deban ingerir por un lapso más prolongado medicamentos con inducción de actividad enzimática hepática, es válida la prescripción médica de aumentar la dosis del contraceptivo oral o recurrir a un método anticonceptivo de barrera.

Los principales metabolitos de la Dospirenona se forman en el plasma humano sin participación del sistema citocromo P450. Por ello es poco probable, que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la Dospirenona.

- Efecto de la asociación Dospirenona/Etinilestradiol, sobre otros medicamentos.

Los estudios in-vitro para la inhibición, así como los estudios in vivo para la interacción en mujeres, a las que se les administró Omeprazol como sustancia marcadora, demostraron que la Dospirenona presenta escasa tendencia de acción sobre el metabolismo de otros fármacos.

- Otras interacciones.

En pacientes que utilizan Divina® y simultáneamente otros fármacos con capacidad potencial para aumentar el potasio en suero, como p.ej. inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos retenedores de potasio o antiinflamatorios no esteroideos en terapias prolongadas, debe controlarse el potasio en suero durante el primer ciclo de administración.

- La administración de anticonceptivos esteroideos puede influir los resultados de determinados ensayos de laboratorio (los parámetros bioquímicos de las funciones hepáticas, tiroideas, suprarrenales y renales, así como los niveles en plasma de las proteínas ligadoras de corticosteroides y las fracciones lipídicas y lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de hidratos de carbono, así como los parámetros de coagulación y fibrinolisis).

- Aunque en general estas variaciones se mantienen dentro del rango normal. La Dospirenona da lugar a una mayor actividad de renina en plasma y de la aldosterona en plasma a causa de su leve efecto antimineralcorticode.

Embarazo y lactancia:

Durante el embarazo no debe ingerirse Divina®.

En caso de que se produzca un embarazo durante la ingestión de Divina® debe discontinuarse inmediatamente su ingestión. En amplios estudios epidemiológicos no se demostró un riesgo aumentado de malformaciones en niños cuyas madres habían ingerido anticonceptivos combinados orales antes del embarazo, ni tampoco un efecto teratogénico en caso de ingestión accidental del anticonceptivo combinado oral en los primeros meses de embarazo. Con este medicamento no se realizaron tales estudios.

En base a estudios clínicos con animales que demuestran efectos indeseados en el embarazo y lactancia no pueden excluirse efectos hormonales indeseados. Aunque de las experiencias generales con anticonceptivos orales combinados no resultaron indicios de efectos indeseados en el ser humano.

Los datos disponibles para la administración de la asociación Dospirenona/Etinilestradiol durante el embarazo son demasiados escasos como para permitir deducciones respecto de efectos negativos sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta ahora no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

La lactancia puede influenciarse por los preparados combinados de anticonceptivos orales, dado que estos pueden ocasionar una disminución de la cantidad de leche y una modificación de su composición. Por ello en general, no debe recomendarse la administración de anticonceptivos combinados antes de dejar de amamantar.

Pequeñas cantidades de los anticonceptivos esteroideos y/o de sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y tener un efecto sobre el niño.

Reacciones adversas:

Bajo la ingestión de anticonceptivos orales pueden observarse los siguientes efectos colaterales.

Sistemas Orgánicos	Efectos indeseados frecuentes > 1/100	Efectos indeseados ocasionales > 1/100; < 1/100	Efectos indeseados aislados < 1/1000
Sistemas inmunológico			Asma
Endocrino	Perturbaciones del ciclo sanguíneos intercurrentes dolores en mamas		Secreción de los pezones
Sistemas nervioso y psíquico	Cefaleas, Cambios de estado de ánimo	Disminución de la libido	
Oído			Sordera
Vasos	Migraña	Hipertensión Hipotensión	Tromboembolismo
Tracto gastrointestinal	Náuseas	Vómitos	
Piel		Acné, eczema, prurito	
Órganos de la reproducción y glándulas mamarias	Leucorrea, candidiasis vaginal	Vaginitis	
Otros		Retención de líquido, modificación del peso	

Se informó sobre los siguientes efectos indeseados de pacientes usuarias de preparados combinados de anticonceptivos orales. Tromboembolias venosas; tromboembolias arteriales; hipertensión arterial, tumores hepáticos. Surgimiento o agravamiento de patologías asociadas a la ingestión de anticonceptivos orales, pero cuya causa no está claramente determinada: Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis miomas uterinos, polifilia, LES, Herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestátil, cistomas.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos hormonales presenta un leve aumento. Dado que en mujeres menores a 40 años el cáncer de mama no es frecuente, el riesgo de contraer cáncer de mama es menor con relación al riesgo total. La causalidad en relación con el uso de anticonceptivos orales combinados es desconocida. Algunos estudios epidemiológicos han reportado aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino en las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales a largo plazo, pero se sostiene en qué medida esta observación no es imputable o si está ligada al comportamiento sexual y a otros factores como el papiloma virus humano (HPV). A través de un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR= 1.24) de cáncer de mama en las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral. Este aumento del riesgo desaparece progresivamente en el transcurso de los diez años posteriores a la suspensión del anticonceptivo oral. Siendo el cáncer de mama poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el número de diagnósticos de cáncer entre las usuarias habituales o nuevas de anticonceptivos orales se mantiene bajo con relación al riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan ningún elemento a favor de una relación de causalidad. El aumento del riesgo podría ser producto de un diagnóstico más precoz en las usuarias de anticonceptivos orales, de sus efectos biológicos, o de ambas variables juntas. El cáncer de mama en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser diagnosticados en un estadio clínico menos avanzado que en las mujeres que jamás los utilizaron.

Se han reportado unos pocos casos de tumores hepáticos benignos, y aún menor cantidad de tumores hepáticos malignos en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. En algunos casos aislados, estos tumores se manifiestan como hemorragias intraabdominales que pueden poner en riesgo la vida. En caso de presentarse dolores en la parte superior del abdomen, aumento del volumen del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en las mujeres bajo anticoncepción hormonal, el diagnóstico diferencial debe tener en consideración un tumor hepático.

Sobredosificación:

Hasta el momento no se dispone de experiencia respecto de sobredosis con la fórmula de Divina®. Partiendo de las experiencias generales en base a los preparados combinados de anticoncepción oral pueden presentarse eventualmente los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes un leve sangrado vaginal. No existe antídoto, en caso necesario se realiza una terapia sintomática. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con un centro de intoxicaciones:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / (011) 4962-2247

- Hospital Posadas: (011) 4658-7777

- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Presentación:

Envases contenido 1 y 3 blisters de 28 comprimidos recubiertos, cada blister (21 comprimidos recubiertos activos amarillos + 7 comprimidos recubiertos placebos blancos).

Conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C. Guardar en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACION PARA LA MUJER

Instrucciones de uso:

Lea atentamente las siguientes instrucciones de uso, dado que contienen información importante a tener en cuenta al usar este medicamento. En caso de duda consulte a su médico.

¿Qué es Divina®?

Divina® es un anticonceptivo oral ("píldora").

Las "píldoras" que contienen los hormonas se denominan preparados combinados. Cada comprimido amarillo contiene dos hormonas sexuales femeninas Dospirenona (una hormona con efecto similar a la progesterona del cuerpo lúteo biológico) y Etinilestradiol (una hormona con efecto estrogeno).

Dado que todos los comprimidos amarillos de un blister contienen ambas hormonas en idénticas cantidades, esta "píldora" también se denomina "preparado monofásico". Los comprimidos blancos contienen sustancias inertes (placebo) y tienen como finalidad mantener las tomas diarias evitando los olvidos.

Antes de usar este medicamento:

¿Quién no debe ingerirse Divina®?

No debe ingerirse en caso de: **Presencia de una formación de coágulo de sangre (trombosis venosa) en una pierna, en los pulmones u otras partes del cuerpo o si anteriormente ha padecido esta patología.**

- Patologías de los vasos arteriales, como infarto de miocardio o apoplejía.**

- Mayor riesgo de sucesos tromboembólicos. Se considera que existe mayor riesgo en las siguientes condiciones:**

- **Trastornos de salud actuales o anteriores que puedan anunciar un infarto de miocardio (como por ejemplo angina pectoris que se manifiesta a través de un dolor agudo en el pecho) o una apoplejía (como ejemplo un ataque isquémico transitorio, apoplejía leve sin síntomas permanentes). - Diabetes mellitus con compromiso vascular. - Presión arterial muy elevada. - Valores de lípidos sanguíneos muy aumentados (colesterol y triglicéridos). - Trastornos existentes (posiblemente hereditarios) del sistema de coagulación, como resistencia a PCA (proteína-C activada), deficiencia de antitrombina III, de proteína-S, hiperhomocisteímina y anticuerpos antifosfolípidos). - Grave afección hepática o hepatitis existente o preexistente. Una coloración amarilla en la piel y mucosas (ictericia) o picazón (prurito) en el cuerpo pueden ser los primeros indicios de una afección hepática. - Grave insuficiencia renal o disfunción renal aguda. - Confirmación o sospecha de carcinoma mamario o cáncer de los órganos genitales. - Tumores hepáticos existentes o anteriores benignos o malignos. - Hemorragias vaginales no habituales de origen no esclarecido. - Migrana con síntomas neurológicos locales en la historia clínica. - Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en Divina®.**

Si durante la administración de Divina® comprimidos recubiertos se manifiesta alguno de los casos anteriores, se debe discontinuar de inmediato la ingestión de la misma y consultar con su médico. En ese lapso se deberá emplear otro método anticonceptivo no hormonal.

Precauciones y advertencias:

En determinados casos puede ser necesario un seguimiento especial al administrar un preparado combinado. Si éste fuera su caso, debe informar al médico antes de comenzar con la ingestión de Divina®. Este esencialmente se aplica en las siguientes condiciones, cuyos riesgos los podrán ver aclarados en mayor detalle por su médico:

- Habitual de fumar. • Diabetes mellitus. • Obesidad. • Hipertensión arterial. • Afección de las válvulas del corazón o determinadas arritmias. • Inflamación de venas (flebitis). • Várices. • Manifestación de coágulos de sangre, infarto de miocardio o apoplejía en un familiar cercano. • Migrana. • Epilepsia. • Elevados valores de lípidos en sangre (colesterol o triglicéridos), también en familiares cercanos. • Antecedentes de carcinoma mamario. • Patologías hepáticas o de la vesícula biliar. • Enfermedad Intestinal Inflamatoria Crónica. • Lupus eritematoso sistémico. • Síndrome urémico hemolítico. • Clossoma anterior o existente (manchas de pigmentación color amarillo anaranjado, también denominadas "manchas de embarazo" predominante en el rostro). En este caso se recomienda evitar la exposición directa al sol o la luz ultravioleta.**

Si durante la administración de Divina® se manifiesta o se agudiza alguna de las patologías antes descrita, debe acudir a su médico.

¿Qué debe considerarse antes de ingerir Divina® ?

Observaciones generales: en estas instrucciones de uso se describen varios casos, en los que se debe discontinuar inmediatamente la ingestión de la "píldora", es decir, en los que puede diminuir la efectividad. En esos casos se recomienda no mantener relaciones sexuales o aplicar otros métodos anticonceptivos no hormonales, como por ejemplo condones. Se recomienda no regirse por el calendario o la temperatura, dado que esos métodos pueden no ser efectivos, ya que la píldora influye sobre las oscilaciones de temperatura y la mucosa cervical.

Como cualquier otro anticonceptivo oral Divina® no ofrece protección alguna frente a la infección HIV-SIDA u otras patologías de transmisión sexual.

Este fármaco está sujeto a prescripción médica y no debe ser entregado a terceros.

Precauciones embarazo y lactancia:

En caso de embarazo confirmado o sospecha del mismo, no debe ingerirse Divina®.

En caso de producirse un embarazo durante la administración de Divina®, debe interrumpirse inmediatamente su ingestión.

Errores de administración y sobredosis:

Hasta ahora se carece de experiencia en casos de sobredosis. Partiendo de experiencias generales con anticonceptivos orales ("píldoras") pueden presentarse los siguientes síntomas frente a una sobredosis: náuseas, vómitos o sangrado intermedios. Si se comprueba que un niño accidentalmente ha ingerido varios comprimidos, debe solicitarle ayuda médica.

- Si la hora de ingestión por una vez se traslado menos de 12 horas, aún se garantiza el efecto anticonceptivo de Divina®. Se deberá subsanar lo antes posible la ingestión olvidada e ingerir los siguientes comprimidos recubiertos a la hora acostumbrada.**

- Si la hora de ingestión por una vez se traslado más de 12 horas, el efecto anticonceptivo de Divina® ya no está asegurado.**

- Si ha olvidado 1 comprimido en la semana N° 1: se deberá recuperar lo antes posible la ingestión, aunque esto signifique ingerir dos comprimidos recubiertos simultáneamente. Se continuará con la ingestión habitual, pero en los próximos 14 días se deberán emplear medidas anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativo).**

- Si ha olvidado 1 comprimido en la semana N° 2: se deberá recuperar lo antes posible la ingestión, aunque esto signifique ingerir dos comprimidos recubiertos simultáneamente. Se continuará con la ingestión habitual, pero toma los comprimidos de placebo (color rojo) y continua directamente con la ingestión de los comprimidos de un nuevo blister. Probablemente no se produzca el sangrado normal hasta terminar el segundo blister del ciclo, aunque es posible que se presenten sangrados irregulares y espontáneos durante la ingestión de los comprimidos del 2º blister.**

- Si en caso de haberse producido varios olvidos y después de terminar el blister no se produce la menstruación es probable que se haya producido un embarazo. En ese caso debe acudir al médico antes de comenzar con un nuevo envase.**

¿Qué debe tener en cuenta si padece de vómitos o diarrea?

Si en las primeras 3 a 4 horas después de la ingestión de los comprimidos activos padece vómitos o diarrea, es factible que el organismo no absorba los principios de los comprimidos. La situación es comparable a la de una ingestión olvidada, por ello se debe ingerir a la brevedad un comprimido de color amarillo de un blister de reserva, en lo posible dentro de las 12 horas de la hora normal de ingestión.

Con todos los anticonceptivos orales pueden presentarse, especialmente en los primeros meses, sangrados irregulares, lo que puede hacer necesario el uso de tampones o toallas femeninas. Pero se debe proseguir con la ingestión de los comprimidos. Estos sangrados irregulares en general cesan en cuanto el organismo se acostumbra a la nueva "píldora" (después del tercer ciclo, aproximadamente). En caso de perdurar el sangrado, ser de mayor intensidad o presentarse nuevamente, se deberá acudir al médico.

En caso de falta de menstruación, pero habiendo ingerido todos los comprimidos según prescripción, no haber padecido vómitos o diarrea y no haber ingerido otros medicamentos, un embarazo es poco probable. Por ello, puede continuarse con los comprimidos del próximo ciclo. Pero si se produce falta de menstruación durante dos ciclos seguidos, existe la posibilidad de embarazo. Se debe acudir inmediatamente al médico y no continuar con la ingestión de los comprimidos hasta haber determinado la ausencia de embarazo.

Los efectos colaterales de la "píldora" se indicaron bajo "Precauciones en la administración y advertencias". Allí se brinda información detallada.

Esp. med. aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 51.502.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. - Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo. Farmacéutico.

Elaborado en Urufarma S.A., República Oriental del Uruguay.

Última revisión: Noviembre/2004

501221-11 LI-6176-03 1-cs-w

ELEA
SALUD FEMENINA