

SIGNORINA

Estradiol (Hemihidrato) 1,5 mg • Acetato de Nomegestrol 2,5 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA



FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido rosa activo contiene: Acetato de Nomegestrol 2,50 mg; Estradiol (como hemihidrato) 1,50 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,31 mg, Polivinilpirrolidona 2,40 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,24 mg, Crospovidona 1,60 mg, Estearato de magnesio 0,40 mg, Opadry II 85 2,50 mg, Óxido de hierro rojo 0,025 mg.

Cada comprimido blanco placebo contiene:

Excipientes: Cellactose 76,85 mg, Croscarmelosa sódica 2,325 mg, Estearato de magnesio 0,825 mg, Opadry II 85 2,00 mg.

Código ATC: G03AA14

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIONES

Anticoncepción oral.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia:

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Signorina es 17 β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 β -estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Signorina se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

Población pediátrica: no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años.

Farmacocinética:

Acetato de nomegestrol

Absorción: El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución: El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 \pm 576 litros.

Biotransformación: El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución el CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónido y sulfato.

La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 l/h.

Eliminación: La vida media de eliminación (t_{1/2}) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la vida media de eliminación de los metabolitos. El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad: Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario: Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG. El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/ml, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/ml.

Estradiol

Absorción: El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución: La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación: El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación: El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una vida media de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de 3,6 \pm 1,5 h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario: Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/ml y se

alcanzan 6 horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/ml y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. No se sabe si la cantidad de estradiol en Signorina es suficiente para mantener niveles adecuados de estradiol en adolescentes, especialmente para la conformación de masa ósea.

Pacientes con insuficiencia renal: No se realizó ningún estudio específico para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Signorina. No hay suficiente información sobre la influencia que la disminución de la función renal podría tener sobre las concentraciones de la medicación.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se realizó ningún estudio específico para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de Signorina. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática. Se recomienda evaluar el grado de función hepática antes y durante el tratamiento con Signorina.

Grupos étnicos: no se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en diferentes grupos étnicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología:

Se debe tomar un comprimido por día durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos rosas activos, seguidos de cuatro comprimidos blancos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación (sangrado). La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido rosa y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Uso del medicamento en Poblaciones especiales:

Población pediátrica: no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia anticonceptiva de Signorina en adolescentes menores de 18 años.

Disfunción renal: Aunque no se dispone de datos en los pacientes con disfunción renal, es poco probable que en esta población se halle alterada la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroideas podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Signorina en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no se encuentren en el rango promedio de normalidad.

Forma de administración:

Signorina debe ser utilizado únicamente por vía oral.

Cómo tomar Signorina:

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan pegatinas marcadas con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir la pegatina que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister.

Cómo empezar a tomar Signorina:

a) Si no se han utilizado anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes): los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales (ejemplo: uso de preservativo o diafragma).

b) Si se desea hacer un cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): se debería empezar a tomar Signorina preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo del AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Signorina preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

c) Si desea hacer un cambio de un método sólo con progestágeno (mini píldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino o de un tratamiento hormonal inyectable: La mujer puede cambiar cualquier día de la mini píldora y Signorina debe empezarse al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y Signorina debe comenzar a tomarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, Signorina debe comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera (diafragma o preservativo) hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos rosas activos durante siete días.

d) Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre: Signorina puede comenzar a tomarse inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

e) Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre: Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido rosa activo.

No obstante, si ha tenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

f) Para las mujeres que están lactando: se aconseja utilizar otro método anticonceptivo alternativo.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos rosas activos olvidados:

a) Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

b) Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido rosa activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico.

- Cuando más "comprimidos rosas activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos blancos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Olvido de toma entre el día 1 a 7

Se debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez.

Seguidamente, la mujer debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo preservativo o diafragma. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más “comprimidos rosas activos” se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos blancos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Olvido de toma entre el día 8 a 17

Se debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, la mujer debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual.

Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar 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.

Olvido de toma entre el día 18 a 24

El riesgo de disminución de la capacidad anticonceptiva es inminente debido a la próxima fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes:

1. Se debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse 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. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual y tome los comprimidos de placebo durante cuatro días. Luego debe continuar con el siguiente envase blister.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Olvido de comprimidos blancos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos blancos de la última fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, deberán desecharse los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido rosa, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, 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. Ver “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”.

Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) rosas adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Signorina sin tomar los comprimidos blancos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosas activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Signorina después de haber tomado todos los comprimidos blancos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase tomando menos de cuatro comprimidos blancos de placebo. Cuanto más breve el intervalo de toma de placebo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los AOC como Signorina no deben utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen 17β -estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Signorina.

En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Signorina **se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Signorina.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial como por ejemplo: diabetes mellitus con síntomas vasculares; hipertensión severa; dislipoproteinemia severa.
- 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).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- 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).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS

El uso de Signorina debe evaluarse en función de la clínica y antecedentes de cada mujer en particular. Es muy importante que si alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación están presentes se evalúen concientemente las ventajas y desventajas que el uso de Signorina puede tener para la paciente.

En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Signorina.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Signorina contiene 17β-estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Signorina.

Trastornos circulatorios:

- El uso de cualquier AOC (incluido Signorina) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV). El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un AOC por primera vez.
- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos. Se desconoce cómo Signorina afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.
- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).
- En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional. No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.
- **Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes:** dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía (visión doble); habla dificultosa o afasia; vértigo; síncope con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; dolor abdominal intenso.
- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
 - Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudar hasta dos semanas después de la removilización completa. Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).
- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar muy especialmente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.
 - Con la dislipoproteinemia.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).
 - Con la hipertensión.
 - Con la migraña.
 - Con las cardiopatías valvulares.
 - Con la fibrilación auricular.
 - Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver "Embarazo y lactancia").
- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Signorina.
- Se debe advertir muy especialmente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Es importante tener presente que de ser necesaria una terapia con anticoagulantes se debe implementar un método anticonceptivo alternativo debido a la potencial teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores:

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los AOC per se o se deriva de efectos de otros elementos confundidores tales como el comportamiento sexual u otros factores como presencia del virus del papiloma humano (VPH). No se dispone al momento de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las mujeres que han usado Signorina.
- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.
- En un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los

diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intra abdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intra abdominal.

Otras patologías:

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.

- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.

- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.

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

- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.

- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.

- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma 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.

Exploración/consulta médica:

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones y las advertencias. Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

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

Disminución de la eficacia:

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos de acuerdo con el esquema posológico recomendado, en presencia de trastornos digestivos durante la toma de comprimidos activos o el uso de medicamentos concomitantes que puedan afectar potencialmente el metabolismo de Signorina.

Control del ciclo:

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Signorina y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el embarazo.

La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Signorina es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Signorina también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51% y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Signorina se ha tomado según las instrucciones posológicas es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Signorina no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, debe descartarse el embarazo antes de continuar el uso de Signorina.

Población pediátrica:

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. No se sabe si la cantidad de estradiol en Signorina es suficiente para mantener niveles adecuados de estradiol en adolescentes, especialmente para la conformación de masa ósea.

PRECAUCIONES

Este producto contiene LACTOSA en su formulación.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Signorina: Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores

enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual e incluso el fracaso del anticonceptivo.

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, pueden tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamacepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxcarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar el metabolismo hepático. Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas 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.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Signorina; sin embargo, se realizaron dos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC_{0-∞} del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC_{0-tlast} del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC_{0-∞} (115%) del acetato de nomegestrol. Los cambios observados no tuvieron relevancia clínica. Es esperable obtener similares resultados en las mujeres en edad fértil.

El acetato de nomegestrol no causa, in vitro, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador.

Efectos de Signorina sobre otros medicamentos: los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse especial atención a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal. También se observan alteraciones en los niveles plasmáticos de algunas proteínas como, por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lípido/lípido proteína. Se ha descrito también modificación en los parámetros del metabolismo de los glúcidos y los valores de coagulación y fibrinólisis. En general todos los cambios se han mantenido dentro de los límites de la normalidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Signorina no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Signorina, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado 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.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos no mostraron que la exposición a Signorina haya tenido efectos adversos sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia: Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad: Signorina está indicado para la prevención del embarazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos con Signorina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en las mujeres que usan otros AOC no se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y se espera un resultado similar con Signorina.

Insuficiencia renal y hepática:

Se debe administrar Signorina con precaución en ambas poblaciones luego de una completa anamnesis de la paciente. Es posible que la insuficiencia hepática tenga efectos sobre el metabolismo de Signorina. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación se mencionan las reacciones adversas observadas con el uso de Signorina en los estudios llevados a cabo con el medicamento. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: aumento del apetito, retención de líquidos, Raras: disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: disminución de la libido, depresión ó estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo, Raras: aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea, migraña, Raras: trastorno de la atención.

Trastornos oculares: Raras: intolerancia a las lentes de contacto, xeroftalmia.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: sofocos.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, Poco frecuentes: distensión abdominal, Raras: xerostomía.

Trastornos hepatobiliares: Raras: colelitiasis, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuente: acné, Poco frecuentes: hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea, Raras: cloasma, hipertrichosis.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: sensación de pesadez.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Muy frecuentes: metrorragia de privación anormal, Frecuentes: menorragia, dolor de mama, dolor pélvico, Poco frecuentes: hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal, Raras: olor vaginal, molestia vulvovaginal.

Trastornos generales: Poco frecuentes: irritabilidad, edema, Raras: hambre.

Exploraciones complementarias: Frecuentes: aumento del peso, Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas.

Otras: existen muchas otras reacciones adversas en mujeres que usan anticonceptivos orales compuestos con etinilestradiol y ya fueron desarrolladas en los ítems Advertencias y Precauciones. No hay suficiente evidencia para descartar que alguna de ellas pueda

presentarse en anticonceptivos compuestos conteniendo estradiol, tal el caso de Signorina. Es importante tener en cuenta esta posibilidad y acudir a la consulta médica a la brevedad.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han mostrado que el medicamento tiene los efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fetotoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación terapéutica de Signorina. El acetato de nomegestrol no es genotóxico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Signorina y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de acetato de nomegestrol en mujeres, sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en mujeres jóvenes, hemorragia vaginal leve.

No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescrita, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247,

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4801-5555.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos placebos).

RECORDATORIO PARA EL PACIENTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su uso personal. No lo recomiende a otras personas que no hayan previamente solicitado el consejo médico adecuado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud · ANMAT

Certificado N° 57.384

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 • (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel.: 5453-4555 • Fax: 5453-4505 • FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026

www.craveri.com.ar • signorina@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 05/03/2014 • 4144