

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MINULET® Grageas
(Gestodeno y Etinilestradiol)

1. DESCRIPCIÓN

Disponible en envases de 21 grageas orales

1.2 Nombre Comercial

Minulet® Grageas

1.3 Clase farmacológica, clasificación

Anovulatorio. Anticonceptivo Oral Combinado de estrógenos/progestágenos (AOC)

1.4 Forma farmacéutica

Grageas orales

1.5 Composición y características farmacéuticas

Principios Activos: Gestodeno 0,075 mg; Etinilestradiol 0,03 mg.

Excipientes: Núcleo: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, polividona, edetato disódico de calcio, estearato de magnesio. Cubierta: sacarosa, polividona, polietilenglicol, carbonato de calcio, talco, ésteres de ácidos montánicos (Cera E).

1.6 Presentación

Estuche con 21 grageas orales.

2. INDICACIONES

Prevención del embarazo

3. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3.1 Cómo tomar Minulet®

Las grageas deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días alrededor de la misma hora. Se tomará una gragea diaria por 21 días seguidos. Cada nuevo envase se comenzará al día siguiente del intervalo de 7 días sin toma de grageas. El sangrado por privación habitualmente comienza al segundo o tercer día posterior a la toma de la última gragea y puede continuar hasta el inicio del próximo envase.

3.2 Cómo comenzar con Minulet®

- *Cuando no se ha empleado un método anticonceptivo hormonal (en el mes anterior)*

La primera gragea debe tomarse el primer día del ciclo natural de la mujer (o sea, el primer día de su período menstrual).

Se podrá comenzar los días 2-7 (por ejemplo, domingo), pero se recomienda emplear además un método anticonceptivo no hormonal (tales como preservativos y espermicidas) durante los primeros 7 días del primer ciclo de administración de la gragea.

- *Cuando se cambia de otro anticonceptivo oral combinado*

Minulet® debe comenzar a tomarse preferentemente al día siguiente de haber tomado la última gragea activa del anticonceptivo oral combinado anterior, pero a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin grageas o con grageas inactivas del anticonceptivo oral combinado anterior.

- *Cuando se cambia de un método anticonceptivo con sólo progestágenos (minipíldora, inyección, implante)*

Se podrá comenzar con Minulet® al día siguiente de haber suspendido el anticonceptivo con progestágenos solos (“minipíldora”). Se deberá comenzar con Minulet® el mismo día de la remoción del implante o, si se emplean progestágenos inyectables, el día en que debiera aplicarse la próxima inyección. En todos los casos se deberá utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los primeros 7 días en que se toma Minulet®

- *Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre*

Se podrá comenzar a tomar Minulet® inmediatamente.¹⁻⁴ No son necesarias otras medidas anticonceptivas adicionales.

- *Después del parto o aborto espontáneo en el segundo trimestre*

Debido a que el período posparto inmediato está asociado con un mayor riesgo de tromboembolia, no debe comenzarse a tomar anticonceptivos orales combinados antes de los 28 días posteriores al parto en mujeres que no estén amamantando o después de un aborto espontáneo en el segundo trimestre.⁴⁻⁷ Se deberá utilizar además un método anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días de la administración de Minulet®.⁸

Sin embargo, si ya hubiese mantenido relaciones sexuales, deberá descartarse la posibilidad de embarazo antes de comenzar con el nuevo anticonceptivo oral combinado o bien esperar hasta la primera menstruación posparto (Ver sección 5.1 Advertencias - Tromboembolia y sección 8 Lactancia).

3.3 Omisión de la toma de grageas

La protección anticonceptiva se reduce cuando se omite la toma de una gragea y especialmente cuando la omisión extiende el intervalo libre de grageas.

- Si se omitió la toma de 1 gragea y no transcurrieron aún más de 12 horas desde la omisión, ésta deberá tomarse tan pronto como se recuerde. Las siguientes grageas deberán tomarse en el horario habitual.
- Si se omitió la toma de 1 gragea y transcurrieron más de 12 horas desde la omisión o se omitió más de 1 gragea, se reducirá la protección anticonceptiva. La última gragea omitida deberá tomarse tan pronto como se recuerde, aunque esto signifique tomar 2 grageas en un mismo día. Las siguientes grageas se tomarán en el horario habitual protegiéndose simultáneamente con un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días.

Si los 7 días en los que se requiere un método anticonceptivo no hormonal exceden la toma de la última gragea del envase en uso, se comenzará con el nuevo envase inmediatamente después de haber finalizado el anterior, sin intervalos entre ambos envases. Esto evita la interrupción prolongada de la toma de grageas que puede aumentar el riesgo de que se produzca ovulación.

Es improbable que se produzca sangrado por privación hasta la finalización del segundo envase, pero podrá presentarse goteo o sangrado intermenstrual durante los días en que se toman las grageas. Si no hubiera presencia de sangrado por privación al finalizar el segundo envase, deberá descartarse la posibilidad de embarazo antes de continuar con el régimen.

- Si se omitió la toma de 1 gragea deberá tomarse tan pronto como se recuerde y las siguientes grageas en el horario habitual.
- Si se omitieron 2 grageas consecutivas de un envase en la 1^a. o 2^a. semana, deberán tomarse 2 grageas juntas el día en que se recuerde y 2 grageas al día siguiente. Las siguientes grageas se tomarán en el horario habitual. Además, deberá emplearse un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días posteriores a la omisión.
- Si se omitieron 2 grageas consecutivas de un envase en la 3^a. semana o si se omitieron 3 o más grageas consecutivas de un envase en las semanas 1 a 3: las mujeres que comenzaron el Día 1 deberán tirar el resto del envase y comenzar uno nuevo ese mismo día. Las que comenzaron un domingo, deberán seguir tomando 1 gragea por día hasta el domingo; el domingo, se deberá descartar el resto del envase y comenzar uno nuevo ese mismo días. Además, deberán protegerse con un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días posteriores a la omisión. Es probable que no presenten sangrado por privación hasta la finalización del segundo estuche. Si no se produjera sangrado por privación al finalizar el segundo envase, deberá excluirse la posibilidad de embarazo antes de continuar con el régimen.

3.4 Advertencia en caso de vómitos

En presencia de vómitos dentro de las 4 horas de la toma de la gragea, la absorción puede no ser completa.⁹⁻¹¹ En estos casos, se recomiendan las mismas precauciones que para el caso de omisión de la toma de grageas.

Se deberá tomar la o las grageas extra necesarias del otro envase de protección.

4. CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados no deben ser utilizados por mujeres con alguno de los siguientes trastornos:

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa profunda¹⁶⁻²¹
- Presencia o antecedentes de tromboembolia^{22,23,24}
- Enfermedad coronaria o cerebrovascular^{25,26,27,28,29,30,31,32,33}
- Valvulopatías trombogénicas
- Trastornos trombocinéticos
- Trombofilia hereditaria o adquirida³⁴
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, tales como aura³⁵
- Diabetes con compromiso vascular
- Hipertensión no controlada
- Carcinoma de mama diagnosticado o sospechado,^{36,37,38,39,40} o neoplasia estrógeno dependiente diagnosticada o sospechada^{36,41,42,43,44}
- Carcinomas o adenomas hepáticos^{45,46,47,48,49,50} o enfermedad hepática activa hasta que no se haya normalizado la función hepática.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Presencia/antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa⁵¹⁻⁵⁵
- Embarazo conocido o sospechado⁵⁶⁻⁶⁰
- Desórdenes del ritmo trombogénico
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Minulet[®]

Los anticonceptivos orales combinados están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección 5 Advertencias – 5.5 Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C y sección 11 Interacciones).^{61,62,63}

5. ADVERTENCIAS

El hábito de fumar aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias en las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados.^{25,26,64-66} Este riesgo aumenta con la edad y con la cantidad de cigarrillos que se fumen por día (en estudios epidemiológicos, 15 cigarrillos o más por día estuvo asociado con un riesgo significativamente mayor) y es más marcado en mujeres mayores de 35 años.^{25,27,33,63,67,68} Se deberá advertir firmemente a las fumadoras que toman anticonceptivos orales combinados que no deben fumar.

5.1 Tromboembolia y trombosis venosa y arterial

El empleo de anticonceptivos orales combinados se encuentra asociado con un mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos y arteriales.

Minimizar la exposición a los estrógenos y progestágenos es estar de acuerdo con los buenos principios de la terapéutica. El régimen posológico más indicado al recetar una combinación de estrógenos y progestágenos, debe ser uno que contenga la menor cantidad posible de estrógenos y progestágenos compatible con un bajo índice de fracasos y las necesidades de cada paciente.

5.1.1 Tromboembolia y trombosis venosa

El empleo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos venosos.^{16,17,18,19,20,21} Los episodios informados incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información sobre trombosis retiniana Ver sección 5.2 Advertencias - Lesiones oculares.

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos es mayor con el empleo de anticonceptivos orales combinados que sin ellos. El riesgo es mayor durante el primer año de empleo de anticonceptivos orales combinados. Este aumento del riesgo es inferior al riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100.000 mujeres-años de uso.⁶⁹ La tromboembolia venosa es fatal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de tromboembolia venosa en mujeres que utilizan anticonceptivos orales bajos en estrógenos (< 50 mcg etinilestradiol) oscila entre 20 a 40 casos por cada 100.000 mujeres-años; el riesgo se estima que varía de acuerdo con el progestágeno. Esto se compara con 5 a 10 casos por cada 100.000 mujeres-años en el caso de las mujeres que no los utilizan.⁷⁰

Se ha demostrado en distintos estudios epidemiológicos que las mujeres que emplean anticonceptivos orales combinados con etinilestradiol, en su mayoría dosis de 30 µg, y un progestágeno tal como el gestodeno presentan un mayor riesgo de manifestar eventos tromboembólicos y trombóticos venosos que las mujeres que emplean anticonceptivos orales combinados con menos de 50 µg de etinilestradiol y progestágeno levonorgestrel. Los resultados de algunos estudios adicionales no han demostrado este aumento del riesgo.

Se ha estimado con el riesgo relativo global de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos oscila entre 1,5 y 2 con anticonceptivos orales combinados que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno en comparación con aquellos que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y levonorgestrel. La incidencia de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos con anticonceptivos orales combinados de levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años de empleo. Con anticonceptivos orales combinados que contienen 30 µg de etinilestradiol combinado con desogestrel o gestodeno, la incidencia es de

aproximadamente 30-40 casos por 100.000 mujeres-años de empleo, o sea, 10-20 casos más por 100.000 mujeres-años de uso.

Deberá considerarse esta información al recetar este tipo de anticonceptivos orales combinados y al brindar orientación en la selección del método anticonceptivo.

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos aumenta aún más en mujeres con predisposición a la tromboembolia y trombosis venosa.^{71,72} Se recomienda precaución cuando se receten anticonceptivos orales combinados a mujeres con los siguientes factores de riesgo:

Ejemplo de condiciones predisponentes de tromboembolismo y trombosis venosa:

- Obesidad
- Cirugía o traumatismos asociados con un mayor riesgo de trombosis
- Parto reciente o aborto espontáneo en el segundo trimestre
- Inmovilización prolongada
- Mayor edad⁷³

Ver sección 4 Contraindicaciones para otros factores de riesgo que constituyen contraindicaciones para el empleo de anticonceptivos orales combinados.

El riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias es 2 a 4 veces mayor con el empleo de anticonceptivos orales combinados.^{20,74-76} El riesgo relativo de flebotrombosis en mujeres con factores predisponentes es el doble del que presentan las mujeres sin esos factores.^{68,69} Si fuera posible, los anticonceptivos orales combinados deberán suspenderse:

- 4 semanas antes y 2 semanas después de una cirugía programada asociada con mayor riesgo de trombosis y
- durante períodos de inmovilización prolongada^{72,73,77}

Dado que el período posparto inmediato se encuentra asociado con un mayor riesgo de tromboembolia, no se debe comenzar a tomar anticonceptivos orales combinados hasta 28 días después del parto en madres que no estén amamantando o aborto espontáneo en el segundo trimestre^{4,5,6,7}.

5.1.2 Tromboembolia y trombosis arterial

El empleo de AOC aumenta el riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arteriales.⁷⁸⁻⁸¹ Los episodios informados incluyen infarto de miocardio y episodios cerebrovasculares (accidente isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio⁸²). Para información sobre trombosis retiniana, ver sección 5.2 Advertencias - Lesiones oculares.

El riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales aumenta aún más en mujeres con factores de riesgo subyacentes.^{25,26,33,62,63,83}

Se recomienda precaución cuando se receten anticonceptivos orales combinados a mujeres con factores de riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos arteriales tales como:

- Fumadoras
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Obesidad
- Mayor edad

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados que sufran de migraña (particularmente migraña con aura) podrán estar expuestas a un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares⁸⁴⁻⁸⁶

Ver Contraindicaciones para otros factores de riesgo que constituyen contraindicaciones para el empleo de anticonceptivos orales combinados.

5.2 Lesiones Oculares

Se han registrado casos de trombosis retiniana con el empleo de anticonceptivos orales combinados, la cual puede causar pérdida parcial o completa de la visión.⁸⁷⁻⁸⁹ En presencia de signos o síntomas tales como alteraciones visuales, aparición de exoftalmia o diplopía, papiledema o lesiones retinovasculares, se deberá suspender el anticonceptivo oral combinado y evaluar inmediatamente la causa.

5.3 Presión Arterial

Se ha registrado elevación de la presión arterial en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados.⁹⁰⁻⁹⁹

En mujeres con hipertensión antecedentes de hipertensión o patologías relacionadas con hipertensión (incluso determinadas enfermedades renales) es preferible emplear otro método anticonceptivo. En mujeres hipertensas que decidan emplear anticonceptivos orales combinados, se recomienda estrecho monitoreo y suspensión del anticonceptivo oral combinado en caso de registrarse una elevación significativa de la presión arterial.

La hipertensión asociada con el empleo de anticonceptivos orales combinados generalmente se normaliza después de suspender el anticonceptivo oral combinado, no registrándose diferencias en la aparición de hipertensión entre las usuarias y las no usuarias.^{64,88,90,93,94,100,101,27}

El empleo de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada (ver Contraindicaciones).

5.4 Carcinoma de mama y órganos reproductores

5.4.1 Cáncer cervical

El factor de riesgo más importante del cáncer cervical es la infección persistente del papiloma humano.^{102,103}

Algunos estudios indican que el empleo de anticonceptivos orales combinados podría estar asociado con un mayor riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunas poblaciones de mujeres.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre usuarias de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo aumentó con un aumento en la duración del uso. El riesgo relativo para un uso de 5 años o más comparado con el no uso fue de 1,90 (95% de intervalo de confianza 1,69-2,13). El riesgo relativo se redujo después de que su uso se suspendió y por 10 años o más no hubo una diferencia significativa con las no usuarias.¹⁰⁹ Sin embargo, la controversia continúa en torno al grado al que tales hallazgos puedan deberse a diferencias en la conducta sexual y a otros factores.¹¹⁰⁻¹¹² En caso de hemorragia genital anormal no diagnosticada, se indican medidas diagnósticas adecuadas.¹¹³⁻¹¹⁵

5.4.2 Cáncer de mama

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen aumento de edad, antecedentes familiares, obesidad, multiparidad y edad tardía para el primer embarazo a término¹¹⁶.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reveló que existe un leve incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que emplean anticonceptivos orales combinados en comparación con las que nunca los utilizaron.¹¹⁷ El incremento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años posteriores a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados. Estos estudios no demostraron evidencia de causalidad. El patrón observado de mayor riesgo de cáncer de mama diagnosticado puede deberse a la detección temprana del cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados (debido a controles clínicos más frecuentes), a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o a la combinación de ambos. Dado que el carcinoma de mama suele ser raro en mujeres menores de 40 años, el aumento del riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias regulares y recientes de anticonceptivos orales combinados es bajo en relación al riesgo de padecer cáncer de mama durante la vida. El cáncer de mama diagnosticado en usuarias de anticonceptivos orales combinados tiende a ser clínicamente menos avanzado que el diagnosticado en las que no los utilizan.

5.5 Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C

En muy raros casos se ha asociado el empleo de anticonceptivos orales combinados con adenomas hepáticos y menos frecuente aún con carcinoma hepatocelular.^{45,50,118-123} El riesgo parece aumentar con la duración del empleo de anticonceptivos orales combinados.^{45,116} La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte debido a hemorragia intraabdominal.^{46,47,50}

Las mujeres con antecedentes de colestasis asociada con anticonceptivos orales combinados o aquéllas con colestasis durante el embarazo suelen ser más propensas a esta afección con

el empleo de anticonceptivos orales combinados.¹²⁴⁻¹²⁸ Si estas pacientes toman anticonceptivos orales combinados deberán ser sometidas a estrictos controles y, en caso de recurrencia de la enfermedad, deberá suspenderse el anticonceptivo oral combinado.¹²⁹

Con el uso de anticonceptivos orales combinados se ha reportado daño hepatocelular. La pronta identificación del daño hepatocelular relacionado a la droga puede disminuir la severidad de la hepatotoxicidad cuando la droga es discontinuada.¹³⁰ Si se diagnostica daño hepatocelular, los pacientes deberían dejar de tomar sus anticonceptivos orales combinados, usar un método anticonceptivo no hormonal y consultar a su doctor.

Los trastornos de la función hepática aguda o crónica podrían requerir la discontinuación del uso de anticonceptivos orales combinados hasta que la función hepática vuelva a la normalidad¹³⁰.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron con más frecuencia, elevaciones 5 veces mayores al límite superior normal (LSN) en las transaminasas (ALT) de forma significativa en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, (ver sección 4 Contraindicaciones y sección 11 Interacciones).⁶¹⁻⁶³

5.6 Migraña/Cefalea

La aparición o exacerbación de migrañas o desarrollo de cefalea con un nuevo patrón de recurrencia, persistencia o severidad requieren la suspensión del anticonceptivo oral combinado y la evaluación de la causa.^{132-134,82}

Las mujeres que sufran de migraña (especialmente migraña con aura) y tomen anticonceptivos orales combinados podrán estar expuestas a un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares.⁸¹⁻⁸³ (ver sección 4 Contraindicaciones)

5.7 Sistema Inmunológico

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, especialmente en mujeres con angioedema hereditario.¹³⁵⁻¹³⁷

6. PRECAUCIONES

6.1 Examen Clínico

Antes de recetar anticonceptivos orales combinados deberá realizarse una historia clínica personal y familiar completa y un examen físico completo con medición de la presión arterial. También se debe realizar un examen de las mamas, hígado, extremidades y órganos

pélvicos. Se debe realizar un estudio de Papanicolaou si la paciente ha estado activa sexualmente o si se indica por otro motivo^{138,139}.

El exámen físico deberá repetirse al menos una vez al año durante el empleo de anticonceptivos orales combinados.

La primera visita de seguimiento debe ocurrir tres meses después de que se recetan los anticonceptivos orales combinados. En cada visita anual, los exámenes deben incluir aquellos procedimientos que se realizaron en la visita inicial, como se describió anteriormente.¹⁴⁰

6.2 Efectos sobre los carbohidratos y lípidos

Se ha informado de intolerancia a la glucosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados^{87, 141-143}. Las mujeres con deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus que usan anticonceptivos orales combinados deben ser cuidadosamente monitoreadas (Ver sección 4 Contraindicaciones).

Una pequeña proporción de mujeres presentará alteraciones lipídicas mientras estén utilizando anticonceptivos orales. En mujeres con dislipidemias no controladas deberá considerarse un anticonceptivo no hormonal.¹⁴⁴ Una pequeña proporción de usuarias de anticonceptivos orales combinados pueden presentar hipertrigliceridemia persistente.^{140,145-147} Las elevaciones de los triglicéridos plasmáticos pueden derivar en pancreatitis y otras complicaciones.⁵¹⁻⁵⁵

Los estrógenos aumentan las lipoproteínas séricas de alta densidad (colesterol HDL), mientras que con muchos progestágenos se ha informado una disminución del colesterol HDL sérico. Algunos progestágenos pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, por lo tanto, dificultar el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de un anticonceptivo oral combinado depende tanto del equilibrio alcanzado entre la dosis de estrógenos y progestágenos como del tipo y dosis absoluta del progestágeno contenido en el anticonceptivo.^{140,142-144} Deberá considerarse la proporción de ambas hormonas en la elección de un anticonceptivo oral combinado.

Se aconseja un estrecho seguimiento en aquellas mujeres tratadas por hiperlipidemia que decidan emplear anticonceptivos orales combinados.

6.3 Sangrado genital

Algunas mujeres pueden no presentar sangrado por supresión durante el intervalo de comprimidos inactivos. En caso de no haberse tomado el anticonceptivo oral combinado según las indicaciones, ante la primera falta menstrual o ante la falta de 2 períodos consecutivos se deberá suspender el anticonceptivo oral combinado y utilizar un método anticonceptivo no hormonal hasta descartarse la posibilidad de embarazo.

Las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados pueden presentar goteo/pérdidas, especialmente durante los primeros 3 meses.¹⁴⁸⁻¹⁵² El tipo y la dosis del

progestágeno puede ser importante.^{147-149,153,154} En caso de que el sangrado se persistente o recurrente, será conveniente verificar posibles causas no hormonales y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar embarazo, infecciones, cáncer u otras patologías.¹⁵⁵ Una vez excluidos los estados patológicos, la continuación del empleo del anticonceptivo oral combinado o un cambio a otra formulación probablemente resuelva el problema.^{145-148,150}

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea pospíldora (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente si tales condiciones eran preexistentes.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

6.4 Depresión

Las mujeres con antecedentes de depresión que emplean anticonceptivos orales combinados deberán ser estrechamente observadas y ante la recurrencia de depresión sería suspender la droga. Las pacientes con depresión significativa durante el empleo de anticonceptivos orales combinados deberán suspender la medicación y adoptar otro método anticonceptivo para determinar si los síntomas se encuentran relacionados con el anticonceptivo oral combinado.¹⁵⁹⁻¹⁶³

6.5 Otras precauciones

Se deberá advertir a las pacientes que este producto no protege contra la infección por HIV (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.^{164,165}

La diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de las hormonas disminuyendo las concentraciones séricas⁹⁻¹¹ (ver sección 3.4 Advertencia en casos de vómitos y sección 11 Interacciones)

7. EMBARAZO

Si el embarazo ocurre durante el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, se debe discontinuar la toma de éstos. No existe evidencia definitiva de que el estrógeno y el progestágeno que se encuentran en el anticonceptivo oral combinado dañaran al niño en desarrollo si la concepción sucede mientras se utilizan anticonceptivos orales combinados^{56,59,60,166-174} (ver sección 4 Contraindicaciones).

8. LACTANCIA

Se han detectado mínimas cantidades de esteroides y/o metabolitos de los anticonceptivos en la leche materna y se han observado algunos efectos adversos en los lactantes, como por ejemplo ictericia y aumento del tamaño mamario.¹⁷⁵⁻¹⁸² Los anticonceptivos orales combinados pueden alterar la lactancia disminuyendo la cantidad y modificando la composición de la leche materna.

En general, no se recomienda el empleo de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia hasta el destete.^{172, 183-186}

9. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y la eficacia de los anticonceptivos orales combinados se han establecido en las mujeres en edad reproductiva. No se recomienda el uso de estos productos antes de la menarquía.

10. USO GERIÁTRICO

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados en mujeres postmenopáusicas.

11. INTERACCIONES

Las interacciones entre etinilestradiol (EE) y otras sustancias pueden reducir o aumentar las concentraciones séricas de EE.

La administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver sección 4 Contraindicaciones y sección 5.5 Advertencias - Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).⁶¹⁻⁶³

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.⁶¹

La disminución de las concentraciones séricas de EE puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y posiblemente reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Durante el empleo concomitante de productos que contengan EE y sustancias que puedan inducir una disminución de las concentraciones séricas de EE, se recomienda el empleo de un método anticonceptivo no hormonal (tales como preservativos y espermicidas) además de la administración normal de Minulet[®]. En caso de tratamiento prolongado con dichas sustancias, no deberá considerarse a los anticonceptivos orales combinados como el método anticonceptivo principal.

Una vez suspendidas las sustancias reductoras de las concentraciones séricas de EE, se recomienda emplear un método anticonceptivo no hormonal durante por los menos 7 días.^{9,10,187} Se aconseja el empleo más prolongado de anticonceptivos no hormonales tras la suspensión de sustancias inductoras de las enzimas microsomales hepáticas, que reducen las concentraciones séricas de EE.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ A veces serán necesarias varias semanas hasta la total estabilización de la inducción enzimática, según la posología, duración del tratamiento y velocidad de eliminación de la sustancia inductora.

Las siguientes sustancias pueden disminuir las concentraciones séricas de EE:

- Toda sustancia que reduzca el tiempo de tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción de EE.¹⁹¹
- Sustancias inductoras de las enzimas microsomales hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas, modafinil.^{192-200; 202-215}
- *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan,²¹⁶ y ritonavir*²¹⁷ (posiblemente por inducción de las enzimas microsomales hepáticas).

*Si bien ritonavir es un inhibidor del citocromo P4503A4, el tratamiento con ritonavir ha demostrado reducir las concentraciones séricas de EE.

Las siguientes sustancias pueden aumentar las concentraciones séricas de EE:

- Atorvastatina²²³
- Inhibidores competitivos de la sulfatación en la pared gastrointestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C)²²⁴⁻²²⁶ y paracetamol (acetaminofeno).²²⁷⁻²²⁸
- Sustancias que inhiben a las isoenzimas 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina^{*229,205-207,230-234}

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración con anticonceptivos orales combinados.²³⁵⁻²³⁸

El EE puede interferir con el metabolismo de otros agentes mediante la inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o la inducción de la conjugación hepática de las drogas, en especial la glucuronización y, en consecuencia, pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuir (lamotrigina) las concentraciones plasmáticas y tisulares.²³⁹⁻²⁴⁸

En pacientes tratadas con flunarizina, se ha observado que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de galactorrea.^{249,250}

Se han reportado casos de embarazo en donde se co-administraron AOC con ciertos antibióticos (p.e. ampicilina y otras penicilinas, tetraciclinas).^{337,338}

Consúltese los prospectos de las medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

12. INTERACCIONES CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICAS

Efectos sobre los parámetros de laboratorio²⁵¹⁻²⁵⁴

El empleo de anticonceptivos orales combinados puede producir cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de determinados análisis de laboratorio, tales como:

- Parámetros bioquímicos de la función hepática (disminución de la bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (elevación de T3 y T4 total debido al aumento

de la globulina conjugadora de tiroxina [TBG], disminución de la captación de resina por la T3 libre), función suprarrenal (elevación del cortisol plasmático y de la globulina fijadora de cortisol, disminución del sulfato de dehidroepiandrosterona) y función renal (aumento de la creatinina plasmática y clearance de creatinina).^{250,251,255-257}

- Niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras) tales como la transcortina y fracciones de lípidos/lipoproteínas.
- Parámetros del metabolismo de los carbohidratos.
- Parámetros de la coagulación y fibrinólisis
- Disminución de folatos séricos

13. REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy frecuentes	$\geq 10\%$
Frecuentes:	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Infrecuentes:	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raros:	$\geq 0,01\%$ y $< 9,1\%$
Muy raros:	$< 0,01\%$

Se ha asociado el empleo de anticonceptivos orales combinados con:

- Mayor riesgo de episodios tromboembólicos y trombóticos venosos y arteriales, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, flebotrombosis y embolia pulmonar.
- Mayor riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical
- Mayor riesgo de ser diagnosticada con cáncer de mama
- Mayor riesgo de tumores hepáticos benignos²⁵⁸ (ejemplo hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Ver también sección 5 Advertencias y sección 6 Precauciones.

<i>Sistema orgánico</i>	<i>Reacción adversa</i>
--------------------------------	--------------------------------

- **Infecciones e Infestaciones**

Frecuentes:	Vaginitis, incluso candidiasis ²⁵⁹
-------------	---

- **Neoplasias benignas y no especificadas**

Muy raros:	Carcinomas Hepatocelulares ²⁶⁰
------------	---

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoideas, incluso casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones severas con síntomas circulatorios y respiratorio²⁶¹

Muy raros: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico²⁶²

Otras reacciones de posible origen inmunológico se encuentran detalladas bajo otros sistemas orgánicos.

- **Trastornos metabólicos y nutricionales**

Infrecuentes: Aumento o disminución del apetito²⁶³

Raros: Intolerancia a la glucosa²⁶⁴

Muy raros: Exacerbación de la porfiria²⁶⁵

- **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Cambios de humor, incluso depresión²⁶⁶
Cambios en la libido²⁶⁷

- **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea, incluidas migrañas²⁶⁸

Frecuentes: Nerviosismo²⁶⁹, mareos²⁷⁰

Muy raros: Exacerbación de la corea²⁷¹

- **Trastornos de la visión**

Raros: Intolerancia a las lentes de contacto²⁷²

Muy raros: Neuritis óptica,^{*273} trombosis retiniana²⁷⁴

- **Trastornos vasculares**

Muy raros: Agravación de las várices²⁷⁵

- **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas²⁷⁶, vómitos²⁷⁷, dolor abdominal²⁷⁸

Infrecuentes: Calambres abdominales²⁷⁹, distensión Abdominal²⁸⁰

Muy raros:	Pancreatitis ²⁸¹ , colitis isquémica ²⁸²
Desconocido:	Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Chron, colitis ulcerosa) ²⁸³

- **Trastornos hepatobiliares**

Raros:	Ictericia colestática ²⁸⁴
Muy raros:	Colecistopatía, incluso colelitiasis** ²⁸⁵
Desconocido:	Daño Hepatocelular (ejemplo: hepatitis, función hepática anormal) ¹²⁷

- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo**

Frecuentes:	Acné ²⁸⁶
Infrecuentes:	Exantema, ²⁸⁷ cloasma (melasma) que puede persistir ²⁸⁸ ; Hirsutismo ²⁸⁹ ; Alopecia ²⁹⁰
Raros:	Eritema nudoso ²⁹¹
Muy raros:	Eritema multiforme ²⁹²

- **Trastornos del sistema renal y urinario**

Muy raros:	Síndrome urémico-hemolítico ²⁹³
-------------------	--

- **Trastornos del sistema reproductor y mamas**

Muy frecuentes:	Sangrado intermenstrual/goteo ²⁹⁴
Frecuentes:	Dolor de pecho, hiperestesia, aumento de tamaño y secreción mamaria ²⁹⁵ ; dismenorrea ²⁹⁶ ; alteración del flujo menstrual ²⁹⁷ ; alteraciones en la secreción y ectropión cervical ²⁹⁸ , amenorrea ²⁹⁹

- **Trastornos generales y en el sitio de la administración**

Frecuentes:	Retención hídrica/edma ³⁰⁰
-------------	---------------------------------------

- **Estudios complementarios**

Frecuentes:	Aumento o disminución de peso ³⁰¹
-------------	--

Infrecuentes: Elevación de la presión arterial³⁰²; alteración de los lípidos séricos, incluso hipertrigliceridemia³⁰³

Raros: Reducción de folatos séricos***³⁰⁴

- * La neuritis óptica puede causar pérdida parcial o completa de la visión.
- ** Los anticonceptivos orales combinados pueden agudizar la colecistopatía existente y acelerar la evolución de esta enfermedad en mujeres anteriormente asintomáticas.
- *** Los anticonceptivos orales combinados pueden provocar deficiencia de folatos séricos, que puede llegar a ser clínicamente significativa si la mujer queda embarazada poco después de suspender los anticonceptivos orales combinados.

14. SOBREDOSIFICACION

Los síntomas de la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, hiperestesia mamaria, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; en las mujeres puede aparecer sangrado por supresión. No se conocen antídotos específicos para la sobredosis; en caso de ser necesario, se podrá instituir tratamiento sintomático.³⁰⁵⁻³⁰⁸

15. MECANISMO DE ACCION

Los anticonceptivos orales combinados actúan por supresión de las gonadotrofinas.³⁰⁹⁻³¹¹ Si bien el mecanismo principal de esta acción es la inhibición de la ovulación, otras alteraciones incluyen cambios en el moco cervical (que aumenta la dificultad de penetración de los espermatozoides en el útero) y en el endometrio (que reduce la probabilidad de la implantación)^{306,307,312-314}

16. FARMACODINAMIA, EFICACIA CLINICA

Cuando los anticonceptivos orales combinados se toman en forma continua y según las indicaciones, el índice de fracaso probable es de 0,1% por año; sin embargo, el índice de fracaso con el empleo común es del 5% por año para todos los tipos de anticonceptivos orales.³¹⁵⁻³¹⁷ La eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos depende de la responsabilidad con que son empleados. Es más probable que el método falle cuando se omiten comprimidos.

Los siguientes beneficios no anticonceptivos para la salud asociados con el empleo de anticonceptivos orales combinados están avalados por estudios epidemiológicos que en su mayoría utilizaron formulaciones que contenían dosis superiores a 35 mcg de etinilestradiol ó 50 mcg de mestranol.

Efectos sobre la menstruación

- Regularización del ciclo menstrual^{318,319}
- Menor pérdida de sangre y menor incidencia de anemia por deficiencia de hierro^{320,321}

- Menor incidencia de dismenorrea^{318,322}

Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación:

- Menor incidencia de quistes ováricos funcionales^{323,324}
- Menor incidencia de embarazos ectópico^{325,326}

Otros efectos no anticonceptivos beneficiosos para la salud:

- Menor incidencia de fibroadenomas y enfermedad fibroquística de mamas^{327,328}
- Menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda^{329,330}
- Menor incidencia de cáncer de endometrio^{331,332}
- Menor incidencia de cáncer de ovario^{333,334}
- Menor severidad de acné^{335,336}

17. DATOS FARMACÉUTICOS

17.1 Periodo de Eficacia

Minulet grageas: 36 meses

Minulet Grageas (Haupt-Itapevi): 24 meses

17.2 Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C

17.3 Naturaleza y contenido del envase

Minulet grageas: Estuche de cartulina impreso con grageas en blíster impreso

Minulet Grageas (Haupt-Itapevi): Blíster de PVC / Aluminio impreso en estuche de cartulina impreso

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 13.0

Laboratorios Wyeth Inc.

Macul – Santiago

Teléfono 2-22412035

18. REFERENCIAS

1. Lhteenmaki P: Influence of oral contraceptives on immediate postabortal pituitary-ovarian function. Acta Obstet Gynecol Scand 76(suppl): 1-43, 1978.
2. Vorherr H: Contraception after abortion and postpartum. Am J Obstet Gynecol 117(7): 1002-1025, 1973.
3. Lhteenmaki P et al: Coagulation factors in women using oral contraceptives or intrauterine

- devices immediately after abortion. *Am J Obstet Gynecol* 141(2): 175-179, 1981.
4. Guillebaud J: Contraception after pregnancy. *Br J Fam Plann* 16(Suppl): 16-29, 1991.
 5. Dahlman T et al: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 20(1): 37-44, 1985.
 6. Gray RH et al: Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. *J Clin Endocrin Metabol* 64(4): 645-650, 1987.
 7. Hatherley LI: Lactation and postpartum infertility: the use-effectiveness of natural family planning (NFP) after term pregnancy. *Clin Reprod Fertil* 3(4): 319-334, 1985.
 8. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Need for a nonhormonal back-up method of birth control when initiating combination oral contraceptives (COCs) following delivery or second-trimester abortion.
 9. Sparrow MJ: Pill method failures. *N Z Med J* 100(818): 102-105, 1987.
 10. Sparrow, MJ: Pregnancies in reliable pill takers. *N Z Med J* 102(879): 575-577, 1989.
 11. Kovacs GT et al: Inadvertent pregnancies in oral contraceptive users. *Med J Aust* 150(10): 549-51, 1989.
 12. Hamerlynck JVTH et al: Postponement of withdrawal bleeding in women using low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 35(3): 199-205, 1987.
 13. Kornaat H et al: The acceptance of a 7-week cycle with a modern low-dose oral contraceptive (Minulet®). *Contraception* 45(2): 119-127, 1992.
 14. de Voogd WS: Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl estradiol. *Contraception* 44(2): 107-112, 1991.
 15. Sulak PF et al: Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 89(2): 179-183, 1997.
 16. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 346: 1575-1582, 1995.
 17. Pini M et al: Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias. *Recenti Progressi in Medicina* 87: 331-337, 1996.
 18. Koster T et al: Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Int Med* 238: 31-37, 1995.
 19. Helmrich SP et al: Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 69(1): 91-95, 1987.

20. Vessey M et al: Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 292: 526, 1986.
21. Porter JB et al: Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *J Am Coll Obstet Gynecol* 66(1): 1-4, 1985.
22. Lidegaard O: Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynecol* 102: 153-159, 1995.
23. Thorogood M et al: Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: A case-control study. *Int J Epidemiol* 21(1): 48-52, 1992.
24. Samsioe G: Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 170(5, Part 2): 1523-1527, 1994.
25. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 349: 1202-1209, 1997.
26. Lewis MA et al: The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women: Results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception* 56: 129-140, 1997.
27. Stampfer MJ et al: A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 319(20): 1313-1317, 1988.
28. Rosenberg L et al: Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 111(1): 59-66, 1980.
29. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348(9026): 498-505, 1996.
30. Hannaford PC et al: Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 25(5): 935-942, 1994.
31. Heinemann LAJ et al: Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: Results from international study on oral contraceptives and health of young women. *Br Med J* 315: 1502-1504, 1997.
32. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: Results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348(9026): 505-510, 1996.
33. Royal College of General Practitioners: Incidence of arterial disease among oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *J Royal Coll Gen Pract* 33(247): 75-82, 1983.
34. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Hereditary or acquired thrombophilias.

35. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Contraindication: Headache with focal neurological symptoms, such as aura..
36. Milewich L: Steroid hormone receptors in gynecologic and mammary neoplasms. (in) *Gynecology and Obstetrics: Gynecologic Oncology*; JJ Sciarra, ed.; (Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1992); pp. 1-20.
37. Santen RJ et al: Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Reviews* 11(2): 221-265, 1990.
38. Dao TL et al: Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Cancer Res* 42: 359-362, 1982.
39. Lonning PE et al: Influence of plasma estrogen levels on the length of the disease-free interval in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 39(3): 335-341, 1996.
40. Stewart AJ et al: Modulation of the proliferative response of breast cancer cells to growth factors by oestrogen. *Br J Cancer* 66(4): 640-648, 1992.
41. Gao YL et al: Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in primary cervical carcinoma: Clinical and histopathologic correlates. *Am J Obstet Gynecol* 146(3): 299-306, 1983.
42. Holt JA, et al. Estrogen and progestin binding in cytosols of ovarian adenocarcinomas. *Obstet Gynecol* 53(1): 50-58, 1979.
43. Gusberg SB: A strategy for the control of endometrial cancer. *Proceed Royal Coll Med* 68(3): 163-168, 1975.
44. King RJB: Biology of female sex hormone action in relation to contraceptive agents and neoplasia. *Contraception* 43(6): 527-542, 1991.
45. Rooks JB et al: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242(7): 644-648, 1979.
46. Bein NN and Goldsmith HS: Recurrent massive hemorrhage from benign hepatic tumors secondary to oral contraceptives. *Br J Surg* 64: 433-435, 1977.
47. Klatskin G: Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 73(2): 386-394, 1977.
48. Hromas RA et al: Clinical and pathological comparison of young adult women with hepatocellular carcinoma with and without exposure to oral contraceptives. *Am J Gastroenterol* 80(6): 479-485, 1985.
49. Porter LE et al: Estrogens and progestins as tumor inducers. *Sem Liver Dis* 7(1): 24-31, 1987.
50. Baum JD et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives.

Lancet 2: 926-928, 1973.

51. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Combination Oral Contraceptives (COCs), Hypertriglyceridemia, and Pancreatitis.
52. Parker WA. Estrogen-induced pancreatitis. *Clin Pharm.* 1983;2:75-79.
53. Ranft K, Binder H-H. Recurrent acute pancreatitis in pregnancy and under oral contraceptives. [English/German] *Med Klin.* 1990;85(12):715-718.
54. Schaefer JR, Steinmetz A, Dugi K, Ehlenz K, von Wichert P, Kaffarnik H. Oral contraceptive-induced pancreatitis in the hyperchylomicronemia syndrome. [German/English] *Dtsch Med Wschr.* 1995;120(10): 325-328.
55. Staritz M, Rieder H, Grosse A, et al. Oral contraception as cause of recurrent acute pancreatitis. [abstract] *Gastroenterology.* 1989;96:A487.
56. Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol.* 1980;112(1):73-79.
57. Harlap S and Eldor J: Births following oral contraceptive failures. *Obstet Gynecol* 55(4): 447-452, 1980.
58. Kricker A et al: Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 155(5): 1072-1078, 1986.
59. Bracken MB, Holford TR, White C, Kelsey JL. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol.* 1978;7(4):309-317.
60. Li D-K, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology.* 1995;51:30-36.
61. 2.5 CLINICAL OVERVIEW To Support Updates to Section 4, Section 5.5, and Section 11 of the Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives Core Data Sheet to Include Interaction Between Ethinyl Estradiol and Certain Hepatitis-C Antiviral Medicinal Products JULY 2017
62. Viekirax Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 Nov 2014. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf. 08 Mar 2017.
63. Exviera Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 Nov 2014. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf. 08 Mar 2017
64. US Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services. Public Health Services, Office of the Secretary of Health, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (PHS) 94-50204, 1983.

65. Rosenberg L et al: Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 253(20): 2965-2969, 1985.
66. Croft P and Hannaford PC: Risk factors for acute myocardial infarction in women: Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 298: 165-168, 1989.
67. Layde PM and Beral V: Further analyses of mortality in oral contraceptive users: Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1: 541-546, 1981.
68. Goldbaum GM et al: The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 258(10): 1339-1342, 1987.
69. Farmer RDT and Preston TD: The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives *J Obstet Gynaecol* 15: 195-200, 1995.
70. International Federation of Fertility Societies. Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertility & Sterility*. 1999;71(6):1S-6S.
71. Royal College of General Practitioners: Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. *J Royal Coll Gen Pract* 28: 393-399, 1978.
72. Maguire MG et al: Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: A further report. *Am J Epidemiol* 110(2): 188-195, 1979.
73. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Increasing age as risk factor for venous thromboembolism, 29 Sep 2000.
74. Vessey MP et al: Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 3(715): 123-126, 1970.
75. Guillebaud J: Surgery and the pill. *Br Med J* 291: 498-499, 1985.
76. Robinson GE et al: Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: Implications for major surgery. *Br Med J* 302: 269-271, 1991.
77. The Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine Study Group: Is it advisable to discontinue oral hormonal contraceptives before elective surgery? *Der Frauenarzt* 37(7): 730-734, 1993.
78. Arul, GS et al: Coelic axis thrombosis associated with the combined oral contraceptive pill: a rare case of acute abdomen. *Pediatr Surg Int* 13:258-287, 1998.
79. Musgrove JE et al: The contraceptive pill and major arterial emboli in a teen aged girl. *Canas Med Ass J* 99:724-725, 1968.
80. Delin, K et al: Multiple arterial occlusions and hypertension probably caused by an oral contraceptive: a patient in whom the development of renovascular hypertension has been followed. *Clinical Nephrology* 6: 453-457, 1976.
81. Holt, PM, Hollanders D: Massive arterial thrombosis and oral contraception. *British*

Medical J 280:19-20, 1980.

82. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Transient Ischemic Attack (TIA).
83. Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305(12, Part 2): 672-677, 1981.
84. Carolei A, Marini C, De Matteis G, et al: History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 347: 1503-1506, 1996.
85. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, et al: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Brit Med J* 310: 830-833, 1995.
86. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, et al: Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women—A pooled analysis of two US studies. *Stroke* 29: 2277-2284, 1998.
87. Jaais F and Habib ZA: Unilateral superior ophthalmic vein thrombosis in a user of oral contraceptives. *Med J Malaysia* 49(4): 416-418, 1994.
88. Leong KC and Tan PL: Central retinal vein thrombosis in a woman on contraceptive pills. *Singapore Med J* 15(2): 156-157, 1974.
89. Varga M: Recent experiences on the ophthalmologic complications of oral contraceptives. *Ann Ophthalmol* 8(8): 925-934, 1976.
90. Straznicky NE et al: A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women. *J Hyperten* 16(3): 357-368, 1998.
91. Chasan-Taber L et al: Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94(3): 483-489, 1996.
92. WHO Task Force on Oral Contraceptives: The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: comparisons with IUD. *Contraception* 40(2): 129-145, 1989.
93. Nichols M et al: Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 47: 367-376, 1993.
94. Fisch IR and Frank J: Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA* 237(23): 2499-2503, 1977.
95. Dong W et al: Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertension* 15(10): 1063-1068, 1997.
96. Cook MR et al: Regression analysis of changes in blood pressure with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 121(4): 530-540, 1985.
97. Khaw KT and Peart WS: Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J* 285: 403-407,

- 1982.
98. Royal College of General Practitioners: An interim report from the oral contraception study of the Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. New York, Pitman, pp. 37-42, 1974.
 99. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Kaunitz AM. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. ACOG practice bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2000;18:1-14.
 100. Royal College of General Practitioners: Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1(8012): 624, 1977.
 101. Ramcharan S et al: Incidence of hypertension in the Walnut Creek Contraceptive Drug Study cohort. (in) *Pharmacology of steroid contraceptive drugs* (Monographs of the Mario Negri Institute for Pharmacological Research Milan); S Garattini and HW Berendes, eds.; (New York: Raven Press, 1977), pp. 277-288.
 102. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-265.
 103. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
 104. Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 85(5, Part 1): 793-801, 1995.
 105. Delgado-Rodriguez M et al: Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71: 368-376, 1992.
 106. Ursin G et al: Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 344: 1390-1394, 1994.
 107. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: Results from a multinational study. *Int J Cancer* 55: 228-236, 1993.
 108. Brisson, J et al: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J of Epidemiology* 140:700-710, 1994.
 109. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-1621.
 110. de Vet HCW et al: The role of sexual factors in the aetiology of cervical dysplasia. *Int J Epidemiol* 22(5): 798-803, 1993.
 111. Slattery ML et al: Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical

- cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 130(2): 248-258, 1989.
112. Berget A: Relation of dysplasia and carcinoma of the uterine cervix to age at onset of sexual life and number of coital partners. *Dan Med Bull* 25(4): 172-176, 1978.
 113. Schneider LGP: Causes of abnormal vaginal bleeding in a family practice center. *J Fam Pract* 16(2): 281-283, 1983.
 114. Fraser IS: Menorrhagia - a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations. *Br J Obstet Gynecol* 101(suppl 11): 3-7, 1994.
 115. Mason E: Medical causes of abnormal vaginal bleeding. *NAACOGS Clin Issues* 2(3): 322-327, 1991.
 116. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 2005;365:1727-1741.
 117. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347: 1713-1727, 1996.
 118. Edmondson HA et al: Liver-cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 294(9): 470-472, 1976.
 119. Rosenberg, L: The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 43(6): 643-652, 1991.
 120. Yu MC et al: Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles county, California. *J Nat Cancer Inst* 83(24): 1820-1826, 1991.
 121. Hsing AW et al: Oral contraceptives and primary liver cancer among young women. *Cancer Causes and Control* 3: 43-48, 1992.
 122. Palmer JR et al: Oral contraceptive use and liver cancer. *Am J Epidemiol* 130(5): 878-882, 1989.
 123. La Vecchia C et al: Oral contraceptives and primary liver cancer. *Br J Cancer* 59: 460-461, 1989.
 124. Rannevik G et al: Effect of oral contraceptives on the liver in women with recurrent cholestasis (hepatosis) during previous pregnancies. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 79(12): 1128-1136, 1972.
 125. Lindberg MC: Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Internat Med* 7: 199-209, 1992.
 126. Orellana-Alcalde JM and Dominguez JP: Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 2(7476): 1278-1280, 1966.

127. Cohen L et al: Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 62(6): 1182-1190, 1972.
128. Drill VA: Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 119(2): 165-174, 1974.
129. Kaplowitz, N et al: Drug-Induced Hepatotoxicity. *Ann of Int Med* 104:826-839, 1986.
130. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Hepatocellular Injury, 28-March-2008.
131. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hepatitis. In: *Summary of Contraindications to Oral Contraceptives*. New York, NY: Parthenon Publishing Group; 2000:325-328.
132. Becker WJ: Migraine and oral contraceptives. *Can J Neurol Sci* 24(1): 16-21, 1997.
133. Larsson-Cohn U and Lundberg PO: Headache and treatment with oral contraceptives. *Acta Neurologica Scandinavica* 46(3): 267-278, 1970.
134. Ryan RE: A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache* 17(6): 250-252, 1978.
135. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546-550.
136. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114(4):294-298.
137. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:2417-2429.
138. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Professional Standards. Family Planning. In: *Guidelines for Women's Health Care*. Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.92-99.
139. Berkow R, ed. Gynecology and Obstetrics: Family Planning. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Merck Research Labs, 16th ed. Rahway, NJ: Merck Research Laboratories; 1992:1774-1775.
140. World Health Organization (WHO), Reproductive Health and Research. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
141. Watanabe RM et al: Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 79(5): 1277-1283, 1994.

142. Sheu W H-H et al: Prospective evaluation of insulin resistance and lipid metabolism in women receiving oral contraceptives. *Clin Endocrinol* 40(2): 249-255, 1994.
143. Godsland IF et al: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 323(20): 1375-1381, 1990.
144. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Dyslipidaemia and Combined Oral Contraceptive use.
145. Greenlund KJ et al: Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: The Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 7(8): 561-567, 1997.
146. Flint PM et al: Cardiovascular risk profiles of oral contraceptive users and nonusers: a population-based study. *Prev Med* 24: 585-590, 1995.
147. Vaziri SM et al: The impact of female hormone usage on the lipid profile: The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 153: 2200-2206, 1993.
148. Ramos R et al: A comparative analysis of three different dose combinations of oral contraceptives. *Contraception* 39(2): 165-177, 1989.
149. Hill GA and Wheeler JM: Incidence of breakthrough bleeding during oral contraceptive therapy. *J Reprod Med* 36(4): 334-339, 1991.
150. Skouby SO: Oral contraception with a triphasic combination of gestodene and ethinyl estradiol: Results of a multi-center clinical study. *Int J Fertil* 32: 45-48, 1987.
151. Casper RF and Powell AN: Evaluation and therapy of breakthrough bleeding in women using a triphasic oral contraceptive. *Fertility and Sterility* 55(2): 292-296, 1991.
152. Latin American Oral Contraceptive Study Group: Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodene/ethinyl estradiol and desogestrel/ethinyl estradiol. *Contraception* 50: 201-214, 1994.
153. Edelman DA et al: Comparative trials of low-dose combined oral contraceptives. *J Reprod Med* 28: 195-200, 1983.
154. Woods ER et al: Contraceptive compliance with a levonorgestrel triphasic and a norethindrone monophasic oral contraceptive in adolescent patients. *Am J Obstet Gynecol* 166(3): 901-907, 1992.
155. Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th edition, 1999, p.581-582.
156. Weisberg E: Fertility after discontinuation of oral contraceptives. *Clin Reprod Fertil* 1: 261-272, 1982.
157. Chatterjee R et al: A study of postpill amenorrhea. *Int J Gynecol Obstet* 18: 113-114, 1980.

158. Bracken MB et al: Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil Steril* 53(1): 21-27, 1990.
159. Slap, GB: Oral contraceptives and depression: impact, prevalence and cause. *J Adolesc Health Care* 2(1): 53-64, 1981.
160. Royal College of General Practitioners: An interim report from the oral contraception study of the Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. New York, Pitman, pp. 31-36, 1974.
161. Herzberg BN et al: Oral contraceptives, depression and libido. *Br Med J* 3: 495-500, 1971.
162. Cullberg J: Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*: 236, 1972.
163. Shaarawy M et al: Serotonin metabolism and depression in oral contraceptive users. *Contraception* 26(2): 193-204, 1982.
164. Mati JKG et al: Contraceptive use and the risk of HIV infection in Nairobi, Kenya. *Int J Gynecol Obstet* 48: 61-67, 1995.
165. Taitel HF and Kafriksen ME: A review of oral contraceptive use and the risk of HIV-transmission. *Br J Fam Plann* 20: 112-116, 1995.
166. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil*. 1985;30(2):39-47.
167. Magidor S, Palti H, Harlap S, Baras M. Long-term follow-up of children whose mothers used oral contraceptives prior to conception. *Contraception*. 1984;29(3):203-214.
168. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB, Chandacham A. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology*. 1988;38:51-58.
169. Bracken, MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol*. 1990;76(3, Part 2):552-557.
170. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147(8):923-928.
171. Ahn HK, Choi JS, Han JY, et al. Pregnancy outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period. *Hum & Experimen Tox*. 2008;27(4):307-313.
172. Czeizel AE, Kodaj I. A changing pattern in the association of oral contraceptives and the different groups of congenital limb deficiencies. *Contraception*. 1995;51:19-24.
173. Kim MR, Qazi QH, Anderson VM, Valencia GB. A genetic male infant with

- female phenotype in camptomelic syndrome: a possible relationship to exposure to oral contraceptives during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):1042-1043.
174. Martinez-Frias M-L, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology.* 1998;57:8-12.
 175. Hull VJ: The effects of hormonal contraceptives on lactation: Current findings, methodological considerations, and future priorities. *Stud Fam Plann* 12(4): 134-155, 1981.
 176. Nilsson S et al: Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 17(2): 131-139, 1978.
 177. Nilsson S et al: d-Norgestrel concentrations in maternal plasma, milk and child plasma during administration of oral contraceptives to nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 129(2): 178-184, 1977.
 178. Toddywalla VS et al: Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. *Contraception* 21(3): 217-223, 1980.
 179. Saxena BN et al: Levels of contraceptive steroids in breast milk and plasma of lactating women. *Contraception* 16(6): 605-613, 1977.
 180. Betrabet SS et al: Transfer of norethisterone (NET) and levonorgestrel (LNG) from a single tablet into the infant's circulation through the mother's milk. *Contraception* 35(6): 517-522, 1987.
 181. Madhavapeddi R and Ramachandran P: Side effects of oral contraceptive use in lactating women—enlargement of breast in breast-fed children. *Contraception* 32(5): 437-443, 1985.
 182. Curtis EM: Oral-contraceptive feminization of a normal male infant. Report of a case. *Obstet Gynecol* 23: 295-296, 1964.
 183. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives: Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Studies in Family Planning* 19(6): 361-369, 1988.
 184. Koetsawang S: The effects of contraceptive methods on the quality and quantity of breast milk. *Int J Gynecol Obstet* 25(Suppl): 115-127, 1987.
 185. Lannerdal B et al: Effect of oral contraceptives on composition and volume of breast milk. *Am J Clin Nutr* 33: 816-824, 1980.
 186. WHO Task Force on Oral Contraceptives: Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. *Contraception* 30(6): 505-522, 1984.
 187. Guillebaud J: The forgotten pill—and the paramount importance of the pill-free week. *Br J Fam Plann* 12(4 Suppl): 35-43, 1987.

188. Forrest JAH et al: Abnormal Drug Metabolism after barbiturate and paracetamol overdose. *BMJ* 1974; 4: 499-502.
189. Toverud EL et al: Differential induction of antipyrine metabolism by rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 1555 – 160.
190. Dossing M et al: Time course of phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *Eur J Clinical Pharmacol* 1983; 25: 215 – 222.
191. Shenfield GM: Oral contraceptives: Are drug interactions of clinical significance? *Drug Safety* 9(1): 21-37, 1993.
192. Provigil Tablets (modafinil), Cephalon, Physicians' Desk Reference, 2000.
193. Mysoline Suspension (primidone), Elan, Physicians' Desk Reference, 2000.
194. Mycobutin Capsules (rifabutin), Pharmacia & Upjohn, Physicians' Desk Reference, 2000.
195. Baciewicz AM and Self TH: Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 144(8): 1667-1671, 1984.
196. Joshi JV et al: A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with anti-tubercular agents. *Contraception* 21(6): 617-629, 1980.
197. Gupta KC and Ali MY: Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia* 15(1): 23, 1980.
198. Back DJ et al: The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 22(5): 495-503, 1980.
199. Mattson RH et al: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 256(2): 238-240, 1986.
200. Crawford P et al: The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 30(6): 892-896, 1990.
201. McDaniel PA and Caldrony RD: Oral contraceptives and griseofulvin interactions [letter]. *Drug Intell Clin Pharm* 20(5): 384, 1986.
202. van Dijke CPH and Weber JCP: Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *Br Med J* 288(6424): 1125-1126, 1984.
203. Back DJ et al: Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 25: 527-532, 1988.
204. Rosenfeld WE et al: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 38(3): 317-323, 1997.

205. Perucca E and Bialer M: The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs: Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 31(1): 29-46, 1996.
206. Ouellet D et al: Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 46(2): 111-116, 1998.
207. McDonald CK and Gerber JG: Avoiding drug interactions with antiretroviral agents (part 2). *J Resp Dis* 19(2): 103-113, 1998.
208. Flexner C: HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 338(18): 1281-1292, 1998.
209. Kakuda TN et al: Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Am J Health-Syst Pharm* 55: 233-254, 1998.
210. Tseng AL and Foisy MM: Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 31: 1040-1058, 1997.
211. Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets and Oral Powder current prescribing information. (in) *Physicians' Desk Reference*, 53rd edition; (Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 1999); pp. 484-487.
212. Kerr B et al: Overview of in-vitro and in-vivo drug interaction studies of nelfinavir mesylate (NFV), a new HIV-1 protease inhibitor. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, p. 133 (abstract 373): Jan 22-26, 1997.
213. Corcos L: Phenobarbital and dexamthasone induce expression of cytochrome P-450 genes from subfamilies IIB, IIC, and IIIA in mouse liver. *Drug Metabolism and Disposition* 20 (6): 797-801, 1992.
214. Spatzenegger M and Jaeger W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism. *Drug Metabolism Reviews* 27(3), 397-417, 1995.
215. Fontaine, L. Justification document: Combination oral contraceptives - Interaction with St. John's wort, 11 Sep, 2000.
216. Ouellet D et al: Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46:111-116, 1998.
217. Referencias no aplican, removidas en CDS version 13.0.
218. Lipitor Tablets (atorvastatin), Pfizer Inc. *Physicians' Desk Reference*, 2000.
219. Back DJ et al: Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J* 282(6275): 1516, 1981.
220. Morris JC et al: Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J* 283(6289): 503, 1981.
221. Briggs MH: Megadose vitamin C and metabolic effects of the pill [letter]. *Br Med J* 283(6305): 1547, 1981.

222. Miners, JO et al: Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 16: 503-509, 1983.
223. Rogers, S et al: Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinyl estradiol. *Br J Clin Pharmacol*: 721-725, 1987.
224. Periti P et al: Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 23: 106-131, 1992.
225. Meyboom RHB et al: Disturbance of withdrawal bleeding during concomitant use of itraconazole and oral contraceptives. *N Z Med J* 110(1049): 300, 1997.
226. Pillans PI and Sparrow MJ: Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole. *N Z Med J* 106(965): 436, 1993.
227. Lazar JD and Wilner KD: Drug interactions with fluconazole. *Rev Infect Dis* 12(Suppl 3): S327-S333, 1990.
228. Sinofsky FE and Pasquale SA: The effect of fluconazole on circulating ethinyl estradiol levels in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 178(2): 300-304, 1998.
229. Crixivan (indinavir sulfate) Capsules current prescribing information. (in) *Physicians' Desk Reference*, 53rd edition; (Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 1999); pp. 1762-1766.
230. Claudel S, Euvrard P, Bory R, Chavaillon A, Paliard P: Intrahepatic cholestasis following combination of triacetyloleandomycin-estrogen/progestogens. *Nouv Presse Med* 8: 1182, 1979.
231. Haber I and Hubens H: Cholestatic jaundice after triacetyloleandomycin and oral contraceptives. The diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase. *Acta Gastroenterol Belg* 43: 475-482, 1980.
232. Miguet JP, Vuitton D, Allemand H, Pessayre D, Monange C, Hirsch JP, et al: An outbreak of jaundice due to the combination troleandomycin - oral contraceptives. *Gastroenterol Clin Biol* 4: 420-424, 1980.
233. Fevery J, Van Steenberghe W, Desmet V, Deruyttere M, De Groote J: Severe intrahepatic cholestasis due to the combined intake of oral contraceptives and triacetyloleandomycin. *Acta Clin Belg* 38: 242-245, 1983.
234. Spangler AS et al: Enhancement of the antiinflammatory action of hydrocortisone by estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 650-655, 1969.
235. Frey BM, Schaad HJ, Frey FJ: Pharmacokinetic interaction of contraceptive steroids with prednisone and prednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 26: 505-511, 1984.
236. Nelson DH et al: Potentiation of the biologic effect of administered cortisol by

- estrogen treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 23: 261-265 1963.
237. Boekenoogen SJ, Szeffler SJ, Jusko WJ: Prednisolone disposition and protein binding in oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 702-709, 1983.
 238. Roberts RK et al: Oral contraceptive steroids impair the elimination of theophylline. *J Lab Clin Med* 101(6): 821-825, 1983.
 239. Tornatore KM et al: Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. *Eur J Clin Pharmacol* 23(2): 129-134, 1982.
 240. Deray G et al: Oral contraceptive interaction with cyclosporine [letter]. *Lancet* 1: 158-159, 1987.
 241. Maurer G: Metabolism of cyclosporine. *Transplant Proc* 17(suppl 1): 19-26, 1985.
 242. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research* 2001;47:151-4.
 243. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
 244. Sibelium (flunarizine), French Prescribing Information, Janssen-Cilag, Dictionnaire Vidal, 1999.
 245. Sibelium (flunarizine), German Prescribing Information, Janssen-Cilag, Fachinformation, 1998.
 246. Meade TW et al: Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. *Lancet* 2(8045): 948-951, 1977.
 247. WHO Task Force on Oral Contraceptives: A randomized double-blind study of the effects of two low-dose combined oral contraceptives on biochemical aspects. *Contraception* 32: 223-236, 1985.
 248. Walden CE et al: Effect of estrogen/progestin potency on clinical chemistry measures. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 123(3): 517-531, 1986.
 249. Beck RP et al: Adrenocortical function studies during the normal menstrual cycle and in women receiving norethindrone with and without mestranol. *Am J Obstet Gynecol* 112(3): 364-368, 1972.
 250. Brandle E et al: Influence of oral contraceptive agents on kidney function and metabolism. *Eur. Journal of Clinical Pharmacology*. 43:643-646, 1992.
 251. Ruukonen A. et al: Effects of two oral contraceptives combinations, 0.125 mg desogestrel + 0.050 mg ethinylestradiol and 0.125 mg levonorgestrel + 0.050 mg ethinylestradiol on the adrenal function of healthy female volunteers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 13:259-265, 1982.

252. Ahren T. et al: Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: an oral formulation and a vaginal ring. 1. Carbohydrate metabolism and liver function. Contraception. 24:415-427, 1981.
253. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Benign Liver Tumors – Focal Nodular Hyperplasia, 08-nov-2007.
254. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: vaginitis, including candidiasis, 4 Oct 2000.
255. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: hepatocellular carcinoma, 4 Oct 2000.
256. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives – Adverse Reaction: anaphylactic/oid reactions including urticaria and angioedema and severe reactions with respiratory and circulatory symptoms, 4 Oct 2000.
257. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: exacerbation of systemic lupus erythematosus, 4 Oct 2000.
258. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: changes in appetite, 4 Oct 2000.
259. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: glucose intolerance, 4 Oct 2000.
260. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: exacerbation of porphyria, 9 Oct 2000.
261. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: mood changes, including depression, 4 Oct 2000.
262. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in libido, 4 Oct 2000.
263. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: headache, including migraines, 5 Oct 2000.
264. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: nervousness, 4 Oct 2000.
265. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: dizziness, 4 Oct 2000.
266. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: exacerbation of chorea, 4 Oct 2000.
267. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: intolerance to contact lenses, 4 Oct 2000.
268. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated

- frequency for Adverse Reaction: optic neuritis, 4 Oct 2000.
269. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: retinal vascular thrombosis, 4 Oct 2000.
270. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: aggravation of varicose veins, 9 Oct 2000.
271. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: nausea, 4 Oct 2000.
272. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: vomiting, 4 Oct 2000.
273. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: abdominal pain, 4 Oct 2000.
274. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: abdominal cramps, 4 Oct 2000.
275. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: bloating, 4 Oct 2000.
276. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: pancreatitis, 4 Oct 2000.
277. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Ischemic Colitis, 12-Dec-2007.
278. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2394-2400.
279. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: cholestatic jaundice, 4 Oct 2000.
280. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: gallbladder disease, including gallstones, 4 Oct 2000.
281. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: acne, 4 Oct 2000.
282. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: rash, 4 Oct 2000.
283. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: chloasma (melasma), 9 Nov 2000.
284. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: hirsutism, 4 Oct 2000.

285. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: alopecia, 4 Oct 2000.
286. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: erythema nodosum, 4 Oct 2000.
287. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: erythema multiforme, 4 Oct 2000.
288. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Adverse reaction: hemolytic uremic syndrome, 4 Oct 2000.
289. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: breakthrough bleeding/spotting, 4 Oct 2000.
290. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: breast pain, tenderness, enlargement, secretion, 4 Oct 2000.
291. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Adverse Reaction: dysmenorrhea, 4 Oct 2000.
292. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in menstrual flow, 4 Oct 2000.
293. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in cervical ectropion and secretion, 4 Oct 2000.
294. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: amenorrhea, 4 Oct 2000.
295. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: fluid retention/edema, 5 Oct 2000.
296. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: change in weight (increase or decrease), 4 Oct 2000.
297. Marren, A. Justification Document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: Increase in blood pressure, 4 Oct 2000.
298. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: changes in lipid levels, including hypertriglyceridemia, 4 Oct 2000.
299. Marren, A. Justification document: Combination oral contraceptives - Estimated frequency for Adverse Reaction: decreased folate levels, 4 Oct 2000.
300. Wynne NA: Oral contraceptives. Pharm J 201: 447, 1968.
301. Picchioni AL: Acute overdose of oral contraceptives. Am J Hosp Pharm 22: 486-487, 1965.

302. Francis WG and Dalzeil D: Accidental ingestion of oral contraceptives by children. *Can Med Assoc J* 92: 191, 1965.
303. Justification Document: Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives: Overdose: Inclusion of Adverse Events Following Overdose
304. Rossmannith WG et al: A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 56(1): 23-30, 1997.
305. Gaspard UJ et al: Ovarian function is effectively inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Contraception* 29(4): 305-318, 1984.
306. Spellacy EN et al: Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 137: 109-115, 1980.
307. Somkuti AS et al: The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 65(3): 484-488, 1996.
308. Chretien FC et al: Experimental study of cervical blockage induced by continuous low-dose oral progestogens. *Contraception* 22(5): 445-456, 1980.
309. Spona J et al: Mode of action of triphasic oral contraception. (in) *The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive*; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 51-68.
310. Trussell J and Kowal D: The essentials of contraception. (in) *Contraceptive Technology, 17 Revised Edition*, RA Hatcher et al, eds.; (New York: Ardent Media Inc., 1998), p. 211-221.
311. Jones EF and Forrest JD: Contraceptive failure rates based on the 1988 NSFG. *Fam Plann Perspect* 24(1): 12-19, 1992.
312. Trussell J and Kost K: Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann* 18: 237-283, 1987.
313. Brown S et al: The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. *Br J Obstet Gynaecol* 95: 905-910, 1988.
314. Lachnit-Fixson U: Clinical investigation with a new triphasic oral contraceptive. (in) *The Development of a New Triphasic Oral Contraceptive*; RB Greenblatt, ed.; (MTP Press Limited, International Medical Publishers, 1980), pp. 99-107.
315. Rivera R et al: The effects of three different regimens of oral contraceptives and three different intrauterine devices on the levels of hemoglobin, serum iron and iron binding capacity in anemic women. *Contraception* 27(3): 311-327, 1983.
316. Larsson G et al: The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 46(4): 327-334, 1992.

317. Milsom I et al: The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 42(5): 497-506, 1990.
318. Lanes SF et al: Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 166: 956-961, 1992.
319. Vessey M et al: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J* 294(6586): 1518-1520, 1987.
320. WHO Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation: A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Repro Fertil* 3(2): 131-143, 1985.
321. Zhang Z et al: An epidemiological study on the relationship of ectopic pregnancy and the use of contraceptives in Beijing—the incidence of ectopic pregnancy in the Beijing area. *Contraception* 50(3): 253-262, 1994.
322. Brinton LA et al: Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 113: 203-214, 1981.
323. Perdikaris AG et al: The effect of gestanone and ethinyl estradiol on benign breast disease. *Clin Exper Obstet Gynecol* 22(1): 28-31, 1995.
324. Wolner-Hansson P et al: Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 66: 233-238, 1985.
325. Panser LA and Phipps WR: Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. *Contraception* 43(1): 91-99, 1991.
326. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 17: 263-269, 1988.
327. Vessey MP and Painter R: Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives—findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 71(6): 1340-1342, 1995.
328. Rosenberg L et al: A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 139(7): 654-661, 1994.
329. Rosenblatt KA et al: High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Eur J Cancer* 28A(11): 1872-1876, 1992.
330. Lemay A et al: Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 71(1): 8-14, 1990.
331. Mango D et al: Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 53(3): 163-170, 1996.

332. Module 2.5 Clinical Overview: To Support Update to Section 11 Interactions of the Core Data Sheet, January 2018
333. Toh S, Mitchell AA, Anderka M, et al. Antibiotics and oral contraceptive failure – A case-crossover study. *Contraception* 2011;83(5):418-25.