



FÓRMULA

Cada comprimido recubierto anaranjado (activo) de **ISIS NAT** contiene: **Drosipirenona 3,0 mg; Estetrol 14,2 mg** (como Estetrol monohidratado 15,0 mg). Excipientes: Lactosa monohidratada 44,7500 mg; Almidón glicolato de sodio 12,0000 mg; Povidona 1,0000 mg; Almidón de maíz 4,0000 mg; Estearato de magnesio 0,2500 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 5 1,8028 mg; Dióxido de titanio 0,8648 mg; Triacetina 0,2638 mg; Laca aluminica FDB-C N°6 amarillo ocazo (40%) (CI: 15985) 0,0343 mg; óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,0343 mg.

Cada comprimido blanco (inactivo) de **ISIS NAT** contiene: Excipientes: Lactosa anhidra 39,200 mg; Celulosa microcristalina 40,000 mg; Estearato de magnesio 0,800 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio. Código ATC: G03AA1B.

INDICACIONES

ISIS NAT es una asociación de Drosipirenona, un progestágeno, y Estetrol, un estrógeno, indicado para evitar el embarazo en mujeres que eligen los anticonceptivos orales como método de control de la fertilidad. **ISIS NAT** puede ser menos eficaz en mujeres con un IMC ≥ 30 kg/m². En mujeres con IMC ≥ 30 kg/m², la disminución de la eficacia puede estar asociada con el aumento del IMC.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los anticonceptivos hormonales combinados, previenen el embarazo, principalmente por medio de la supresión de la ovulación.

Drosipirenona, un progestágeno análogo de la espironolactona con actividad anti-mineralocorticoide y antiandrogénica, actúa suprimiendo la ovulación. Estetrol, un análogo sintético de un estrógeno nativo presente durante el embarazo, el cual es selectivo para el receptor nuclear de estrógeno- α (RE- α) y RE- β .

Otros efectos farmacodinámicos de la asociación Drosipirenona/Estetrol

La asociación de anticonceptivos hormonales, poseen efectos farmacodinámicos sobre distintos parámetros hemostáticos, metabólicos y endócrinos:

Factores de la coagulación: Incremento del recuento de plaquetas, antígenos factores II, VII, actividad coagulante factor VIII, IX, X, XII, complejo VII, X y beta-tromboglobulina; fibrinógeno y actividad fibrinogénica; antígeno del plasminógeno y actividad. Disminución (acelerado) del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de agregación plaquetaria; del antifactor Xa y antitrombina III, actividad de antitrombina III.

Corticoides: Aumento de globulina fijadora de corticosteroides, corticosteroides circulantes totales.

Glucosa: Disminución de la tolerancia a la glucosa.

Lípidos: Aumento de la lipoproteína de baja densidad, disminución de la lipoproteína de alta densidad, No se observan cambios en lipoproteína plasmática de alta densidad (HDL) y concentración de sub-fracción colesterol HDL2, niveles de triglicéridos.

Mineralocorticoides: Incremento de la aldosterona.

Proteínas plasmáticas: Aumento de las concentraciones de sustrato renina/angiotensinógeno, alfa 1-antitripsina, ceruloplasmina.

Hormonas sexuales: Aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Posible disminución de las concentraciones de testosterona libre, de androstenediona, progesterona, estradiol. No se observaron cambios en los niveles de DHEA-S, FSH, LH, dihidrotestosterona.

Hormonas tiroideas: Aumento de globulina fijadora de tiroxina, niveles totales de hormona tiroidea, niveles totales de T3 y T4. Disminución de la captación de resina T3. No se observan cambios en la TSH, T3 libre y T4 libre en mujeres con función tiroidea normal.

Farmacocinética

Drosipirenona

Absorción: La farmacocinética de Drosipirenona es proporcional a la dosis luego de dosis únicas que varían entre 1 y 10 mg. Tras la toma, se alcanza una concentración máxima plasmática de Drosipirenona de 48,7 ng/ml entre 1 y 3 horas después de la administración de una dosis única. Con la administración diaria, se alcanza el estado estable después de 10 días. Los alimentos no alteran la absorción de Drosipirenona.

Distribución: Drosipirenona circula unida a la albúmina plasmática en alrededor del 95-97%.

Metabolización: Drosipirenona es ampliamente metabolizada tras la administración oral. Los metabolitos presentes en plasma son farmacológicamente inactivos, y corresponden a la forma ácida de Drosipirenona, generados por reducción y posterior sulfatación. Una menor proporción de Drosipirenona se metaboliza por el CYP3A4.

Eliminación: La vida media de eliminación es aproximadamente de 34 horas. Se detectó que el 38% de la droga es recuperada en la orina y el 44% en las heces.

Estetrol

Absorción: La farmacocinética de Estetrol es proporcional a la dosis luego de dosis únicas que varían entre 15 y 75 mg. Tras la toma, se alcanza una concentración máxima plasmática de Estetrol de 17,9 ng/ml entre 0,5 y 2 horas después de la administración de una dosis única. Con la administración diaria, se alcanza el estado estable después de 4 días. La exposición total a Estetrol es similar independientemente de la ingesta de alimentos.

Distribución: Estetrol mostró una unión a las proteínas plasmáticas del 46% al 50%.

Metabolización: Tras la administración oral, el Estetrol experimenta un metabolismo de fase 2 para formar conjugados de glucurónido y sulfato, que tienen una actividad estrogénica *in vitro* insignificante. Estudios in vitro muestran que UGT2B7 es la isoforma de UGT dominante implicada en la biotransformación del Estetrol en glucurónido conjugado.

Eliminación: La vida media de eliminación de Estetrol es de 27 horas (la cual sufre una circulación enterohepática). Se detectó que el 69% de la droga es recuperada en la orina y el 22% en las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Estetrol. La exposición media a Drosipirenona es aproximadamente tres veces mayor en mujeres con insuficiencia hepática moderada que en mujeres con función hepática normal. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de Drosipirenona.

Pacientes con insuficiencia renal

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Estetrol. Las concentraciones séricas medias de Drosipirenona se incrementaron en un 37% en sujetos con clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min tratados con una dieta hiposódica y medicamentos ahorradores de potasio. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Drosipirenona en sujetos con un clearance de creatinina de entre 50 a 79 ml/min. El tratamiento con Drosipirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la concentración sérica de potasio.

POSOLÓGICO Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ISIS NAT está constituido por dos clases de comprimidos: 24 comprimidos activos de color anaranjado que contienen Drosipirenona y Estetrol, y 4 comprimidos inactivos de color blanco, sin contenido hormonal. **ISIS NAT** debe tomarse en forma continuada, respetando el orden de los comprimidos indicado en el envase, a

razón de un comprimido activo (anaranjado) por día, durante 24 días consecutivos, seguidos por un comprimido inactivo (blanco) por día, durante los cuatro días restantes del ciclo. Administrar los comprimidos de **ISIS NAT** por vía oral a la misma hora, todos los días, con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento con mujeres que no usan actualmente anticonceptivos hormonales:

Importante: En mujeres con ciclos menstruales irregulares, puede ser necesario realizar una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con **ISIS NAT**.

Inicio – día 1:

- Tomar el primer comprimido activo de color anaranjado, el primer día de la menstruación.
- Tomar los siguientes comprimidos activos de color anaranjado una vez al día a la misma hora, todos los días durante 24 días consecutivos.
- Tomar un comprimido inactivo, de color blanco, todos los días durante 4 días a la misma hora en que tomó los comprimidos activos de color anaranjado.
- Comenzar cada caja para 28 días de tratamiento, el mismo día de la semana que la caja del primer ciclo (es decir, el día después de tomar el último comprimido). Si no se comienza el primer día de la menstruación, usar un anticonceptivo no hormonal (p. ej., condones y/o espermicida) como respaldo hasta haber tomado un comprimido activo diariamente durante 7 días seguidos.

Traspaso de otro anticonceptivo a ISIS NAT:

- En reemplazo de otro anticonceptivo oral: Se iniciará la toma de **ISIS NAT** el mismo día que se hubiera comenzado a tomar un nuevo envase del anticonceptivo anterior.
- En reemplazo de un parche transdérmico: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** preferentemente el día en que se habría programado la siguiente aplicación.
- Anillo vaginal: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** preferentemente el día en que se habría programado la siguiente inserción.
- Anticonceptivos inyectables: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** preferentemente el día en que se habría programado la siguiente inyección.
- En reemplazo de un dispositivo intrauterino: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** el día en que se retire el mismo.
- En reemplazo de un implante: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** el día en que se retire el mismo.
- En reemplazo de comprimidos de progestágeno únicamente: Se debe iniciar la toma de **ISIS NAT** después de tomar el último comprimido de progestágeno.

Inicio del tratamiento con ISIS NAT después del parto (mayor a 20 semanas de gestación):

- No debe comenzar antes de las 4 semanas posteriores al parto (debido al mayor riesgo de tromboembolismo).
- Si se ha vuelto a tener ciclos menstruales, seguir las instrucciones para “Inicio del tratamiento con ISIS NAT en mujeres que no usan actualmente anticonceptivos hormonales”.
- Si no ha vuelto a tener ciclos menstruales, se debe considerar la posibilidad de ovulación y embarazo. Si no hay embarazo, se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales durante los primeros 7 días en que se utilice **ISIS NAT**.

Inicio del tratamiento con ISIS NAT después de un aborto o aborto espontáneo:

- De 14 semanas o menos de gestación:
 - Dentro de los primeros 7 días del aborto o del aborto espontáneo en el primer trimestre completo, usar anticonceptivos no hormonales adicionales durante los siguientes 7 días.
- Después de los primeros 7 días, seguir las instrucciones para “Inicio del tratamiento con ISIS NAT en mujeres que no usan actualmente anticonceptivos hormonales”.
- De más de 14 semanas, pero de 20 o menos semanas de gestación:
 - Después de 4 semanas después de un aborto o aborto espontáneo en el segundo trimestre. Considerar la duración del embarazo y el aumento del riesgo de tromboembolismo.
- Si han regresado los ciclos menstruales, seguir las instrucciones para “Inicio del tratamiento con ISIS NAT en mujeres que no usan actualmente anticonceptivos hormonales”.
- Si no se ha vuelto a tener ciclos menstruales, se deberá considerar la posibilidad de ovulación y embarazo. Si no hay embarazo, se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales durante los primeros 7 días en que se utilice **ISIS NAT**.

Dosis omitidas

Instrucciones en el caso en que se haya omitido tomar los comprimidos de ISIS NAT dentro de una pauta terapéutica mensual:

- Si se olvida tomar un comprimido activo de color anaranjado: Tomar el comprimido omitido lo antes posible y el siguiente comprimido a la hora programada, incluso si debe tomar dos comprimidos activos en un día. Continuar tomando un comprimido por día hasta terminar la caja.
- Si se olvida tomar dos o más comprimidos activos de color anaranjado en la Semana 1 o en la Semana 2: Tomar el comprimido omitido lo antes posible y el comprimido correspondiente al día de la fecha (eso significa tomar dos comprimidos en un día) y descartar los otros comprimidos omitidos. Continuar tomando un comprimido por día hasta terminar la caja. Usar un anticonceptivo no hormonal como respaldo hasta que se haya tomado los comprimidos de color anaranjado durante 7 días consecutivos.
- Si se olvida tomar dos comprimidos activos de color anaranjado en la Semana 3: Tomar el comprimido omitido lo antes posible y el comprimido correspondiente al día de la fecha (eso significa tomar dos comprimidos en un día) y descartar los otros comprimidos omitidos. Terminar los comprimidos activos y descartar los comprimidos placebo que estén en la caja. Comenzar una nueva caja de comprimidos el día siguiente. Usar un anticonceptivo no hormonal como respaldo hasta que se haya tomado los comprimidos de color anaranjado durante 7 días consecutivos.
- Si se olvida tomar uno o más comprimidos placebo de color blanco: Omitir los días en que se ha omitido los comprimidos y continuar tomando un comprimido diariamente hasta finalizar la caja.

Conducta a seguir en el caso de trastornos gastrointestinales (vómitos o diarrea aguda)

- En el caso en que se presenten vómitos o diarrea dentro de las 3 a 4 horas posteriores a la toma del comprimido activo (anaranjado), se debe tomar un nuevo comprimido (el programado para el día siguiente) tan pronto sea posible. De ser posible, este nuevo comprimido debe ser tomado dentro de las 12 horas del horario habitual de la toma. En el caso de que se omitan más de dos comprimidos, se deberá aplicar los descrito en el punto anterior (“Instrucciones en el caso en que se haya omitido tomar los comprimidos”), incluyendo la utilización de un método anticonceptivo no hormonal de respaldo.

CONTRAINDICACIONES

El uso de **ISIS NAT**, está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad conocida a Drosipirenona, Estetrol o a alguno de los componentes de la formulación.
- Antecedentes de enfermedades trombóticas/tromboembólicas arteriales o venosas en la actualidad o riesgo incrementado de padecerlas. Esto incluye a mujeres que:
 - Fuman, si tienen 35 años o más.
 - Tienen en la actualidad o han padecido de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
 - Tienen una enfermedad cerebrovascular.

- Tienen enfermedad arterial coronaria.
- Tienen enfermedades valvulares trombogénicas o del ritmo cardíaco trombogénico (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular o fibrilación auricular).
- Tienen hipercoagulopatías hereditarias o adquiridas.
- Tienen hipertensión arterial no controlada o hipertensión con enfermedad vascular.
- Tienen diabetes mellitus con hipertensión o daño del órgano blanco; o diabetes mellitus de más de 20 años de duración.
- Tienen migrañas con aura.
 - Cursen actualmente o tienen antecedentes de neoplasia maligna hormono-sensible (por ejemplo, cáncer de mama).
 - Adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, hepatitis aguda o cirrosis grave (descompensada).
- Uso de asociaciones de medicamentos para tratar la hepatitis C que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin dasabuvir, debido a la posibilidad de presentar elevaciones de la ALT.
- Sangrado uterino anormal de causa no diagnosticada.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia suprarrenal.

ADVERTENCIAS

Trastornos tromboembólicos y otros problemas vasculares

Se debe interrumpir el tratamiento con **ISIS NAT**, ante las siguientes circunstancias:

- Ante la aparición de un evento tromboembólico/tromboembólico arterial o venoso;
- Si se presenta una pérdida inexplicable de la visión, proptosis, diplopía, edema de papilas o lesiones vasculares de la retina y evalúe la existencia de trombosis venosa de la retina de inmediato;

Se debe comenzar el tratamiento con **ISIS NAT** con una antelación no menor de cuatro semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que la probabilidad de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

Antes de iniciar el tratamiento con **ISIS NAT**, se deberá evaluar la historia médica o antecedentes familiares de trastornos tromboembólicos o tromboembólicos, y considerar si estos antecedentes sugieren una hipercoagulopatía hereditaria o adquirida.

ISIS NAT está contraindicado en mujeres con alto riesgo de enfermedades trombóticas/ tromboembólicas arteriales o venosas.

Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares

El uso de anticonceptivos hormonales combinados, incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El riesgo es mayor entre las mujeres mayores de 40 años, las fumadoras y las mujeres con hipertensión, dislipidemia, diabetes u obesidad. El riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres de 35 años o más, y en relación con la cantidad de cigarrillos que consumen. Además de los cigarrillos, el uso de otros productos que contienen nicotina, incluidos habanos, tabaco sin humo, tabaco para pipas de agua, cigarrillos electrónicos y terapia de reemplazo de nicotina, también puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares graves derivados del uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Tromboembolia venosa

El uso de anticonceptivos orales combinados también incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos venosos, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Se ha estimado que la tasa de eventos tromboembólicos venosos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, es de 3 a 9 casos por cada 10.000 mujeres al año y se debe considerar en el contexto de otras subpoblaciones de mujeres con potencial reproductivo que no estén tomando anticonceptivos hormonales combinados.

Los factores de riesgo de eventos tromboembólicos incluyen tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de eventos tromboembólicos venosos e inmovilización prolongada, además de otros factores que contraindican el uso de anticonceptivos hormonales combinados. La presencia de múltiples factores de riesgo de eventos tromboembólicos venosos puede incrementar el riesgo de forma sinérgica. El riesgo de eventos tromboembólicos venosos es más alto durante el primer año de uso de anticonceptivos hormonales combinados, y cuando se reinicia la anticoncepción hormonal después de un descanso de cuatro semanas o más. El riesgo de eventos tromboembólicos venosos vuelve a los valores basales aproximadamente 3 meses después de discontinuar el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Tromboembolismo venoso posparto

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos aumenta durante las primeras seis semanas posparto en comparación con el riesgo en mujeres no embarazadas, que no atraviesan el período de posparto. El riesgo es más alto en las primeras tres semanas después del parto, pero sigue siendo más alto que el valor inicial hasta al menos seis semanas después del parto. La presencia de múltiples factores de riesgo de eventos tromboembólicos venosos puede aumentar aún más el riesgo. Las complicaciones obstétricas pueden extender el riesgo elevado hasta 12 semanas después del parto.

PRECAUCIONES

Hipertensión

El uso de **ISIS NAT** está contraindicado en mujeres con afecciones que predisponen a la hiperpotesemia (por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e insuficiencia suprarrenal). En las mujeres que reciben diariamente tratamiento a largo plazo para afecciones o enfermedades crónicas con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio, se debe efectuar controles de las concentraciones séricas de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Se deben vigilar las concentraciones séricas de potasio en mujeres con mayor riesgo de hiperpotesemia (es decir, aquellas mujeres que toman un inhibidor potente de CYP3A4 a largo plazo y en forma concomitante con **ISIS NAT**). Se debe supervisar a las mujeres que toman **ISIS NAT** y que luego desarrollan afecciones médicas y/o que comienzan a tomar medicamentos que les exponga a un mayor riesgo de hiperpotesemia.

ISIS NAT contiene Drosipirenona, un progestágeno, que tiene actividad antimineralocorticoide, incluido el potencial de producir hiperpotesemia en mujeres de alto riesgo, comparable con una dosis de 25 mg de espironolactona. La mayoría de las mujeres que desarrollaron hiperpotesemia en ensayos clínicos de Drosipirenona-Estetrol tuvieron solo elevaciones leves de potasio y/o aumentos aislados que volvieron a la normalidad mientras aún recibían la medicación del estudio.

Hipertensión arterial

ISIS NAT está contraindicado en mujeres con hipertensión arterial no controlada o hipertensión arterial con enfermedad vascular. Para todas las mujeres, incluidas aquellas con hipertensión arterial bien controlada, se debe controlar la presión arterial periódicamente y suspender el tratamiento con **ISIS NAT** ante un incremento significativo de la presión arterial. Se ha informado un incremento en la presión arterial en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados. Este incremento es más probable en mujeres mayores con una duración prolongada de su uso.

Migraña

ISIS NAT está contraindicado en mujeres que tienen migrañas con aura. En mujeres tratadas con **ISIS NAT** que desarrollan nuevas migrañas que son recurrentes, persistentes o intensas, se deberá suspender el tratamiento. Se deberá suspender el tratamiento de **ISIS NAT**, si hay un incremento en la frecuencia o intensidad de las migrañas durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados (que pueden ser prodromos de un evento cerebrovascular). Las migrañas con aura aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular. Este riesgo aumenta más en las mujeres que presentan migrañas con el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Enfermedad hepática

Enzimas hepáticas elevadas

El uso de **ISIS NAT** está contraindicado en mujeres con hepatitis aguda o cirrosis grave (descompensada). Se debe interrumpir o suspender en forma permanente el tratamiento con **ISIS NAT** en caso de presentar elevación persistente o significativa de las enzimas hepáticas. **ISIS NAT** puede provocar elevación de los enzimas hepáticos.

Tumores hepáticos

El uso de **ISIS NAT** está contraindicado en mujeres con adenomas o tumores hepático-malignos. Los anticonceptivos hormonales combinados, incrementan el riesgo de aparición de tumores hepáticos, particularmente adenomas. La ruptura de adenomas hepáticos, puede ser mortal por hemorragia abdominal.

Riesgo de elevación de las enzimas hepáticas con el tratamiento concomitante para la hepatitis C

ISIS NAT, como otros anticonceptivos hormonales combinados, está contraindicado para su uso con asociaciones de medicamentos para tratar la hepatitis C, que contengan ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir (con o sin dasabuvir). Se deberá interrumpir el tratamiento con **ISIS NAT** antes de comenzar el tratamiento con la asociación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o sin dasabuvir). Luego de dos semanas de haberse completado el tratamiento de la hepatitis C con este régimen combinado, se podrá reiniciar el tratamiento con **ISIS NAT**. En estudios clínicos con pacientes tratados por infecciones causados por el virus de la hepatitis C con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior normal, significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados. Las mujeres que toman medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a la de aquellas mujeres que no tomaron estrógenos. **ISIS NAT** contiene Estetrol en lugar de etinilestradiol, por lo que se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica combinada de ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, ya que no existen datos disponibles, en relación con la administración conjunta de la pauta terapéutica para la hepatitis C.

Tolerancia a la glucosa e hipertigliceridemia

Tolerancia a la glucosa

Se debe prestar atención a las mujeres con prediabetes y diabetes que utilicen **ISIS NAT**, ya que puede disminuir la tolerancia a la glucosa.

Hipertigliceridemia

En caso de mujeres con hipertigliceridemia, se deberán considerar otros métodos anticonceptivos alternativos. Mujeres con hipertigliceridemia con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un incremento de los niveles séricos de triglicéridos cuando estén en tratamiento con **ISIS NAT**, lo que puede incrementar el riesgo de pancreatitis.

Enfermedad vesicular y colestasis

Se debe considerar suspender **ISIS NAT** en mujeres con enfermedad sintomática de la vesícula biliar o enfermedad colestásica. Estudios sugieren un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre los que utilizan anticonceptivos hormonales combinados, el uso de este tipo de anticonceptivos también puede empeorar la enfermedad de la vesícula biliar existente. Antecedentes de colestasis relacionada con anticonceptivos hormonales combinados predice un mayor riesgo con el uso posterior de anticonceptivos hormonales combinados. Mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con el embarazo, pueden tener un mayor riesgo de colestasis relacionada con los anticonceptivos hormonales combinados.

Efecto sobre las globulinas fijadoras

El componente estrogénico de **ISIS NAT** puede aumentar las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina, globulina fijadora de hormonas sexuales y globulina fijadora de cortisol; por lo que puede ser necesario incrementar la dosis de hormona tiroidea según sea necesario, en pacientes que tomen **ISIS NAT**.

Sangrado irregular y amenorrea

Sangrado y manchado imprevistos

Mujeres tratadas con **ISIS NAT**, pueden experimentar sangrado y manchados imprevistos (intercuentes o intracíclicos), especialmente durante los primeros cuatro meses de uso. Estos irregularidades en el sangrado se pueden resolver con el tiempo o al cambiar un tratamiento con un producto anticonceptivo diferente. Si el sangrado persiste u ocurre después de ciclos previamente regulares, se deben evaluar las causas, tales como embarazo o neoplasias. Se definió como sangrado imprevisto, al sangrado o manchado que ocurrió entre el día 4 y el día 24 de un ciclo de 28 días.

Ausencia del sangrado por privación

Las mujeres que usan **ISIS NAT** pueden experimentar ausencia del sangrado programado (privación), incluso si no están embarazadas. Se informó que un promedio del 15,5% de las mujeres, presentaron ausencia del sangrado por privación desde los ciclos 1 a 12.

Si no se produce el sangrado por privación, se deberá considerar la posibilidad de embarazo. Si la paciente no ha cumplido con el cronograma de posología prescrito (olvidó uno o dos comprimidos activos o comenzó a tomarlos un día después de lo prescrito), se debe considerar la posibilidad de embarazo al momento de la primera falla y realizar las medidas de diagnóstico apropiadas. Tras discontinuar **ISIS NAT**, puede presentarse amenorrea u oligomenorrea, especialmente si estas afecciones eran preexistentes.

Depresión

En mujeres con antecedentes de depresión, se debe prestar atención y suspender el tratamiento con **ISIS NAT**, si la depresión reaparece en un grado más severo. Los datos son limitados sobre la asociación de anticonceptivos orales combinados y el inicio o la exacerbación de una depresión.

Neoplasias malignas

Cáncer de mama

ISIS NAT está contraindicado en las mujeres que estén cursando o hayan tenido cáncer de mama, ya que el mismo puede ser causado por los hormonas. Estudios epidemiológicos no han descrito una asociación consistente entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el riesgo de cáncer de mama. Estudios no muestran una asociación entre el uso (actual o pasado) de anticonceptivos orales combinados y riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, algunos estudios reportan un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama entre usuarias actuales o recientes (<6 meses desde el último uso) y usuarias actuales con mayor duración de uso de anticonceptivos orales combinados.

Cáncer de cuello uterino

No se ha establecido claramente una relación causal entre el uso de anticonceptivos hormonales combinados y el desarrollo de cáncer de cuello uterino y neoplasia intra-epitelial. En estudios observacionales, el uso de anticonceptivos hormonales orales en mujeres durante cinco años o más, en comparación con mujeres que no los usaron, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino y neoplasia intra-epitelial. En estos estudios, el uso de anticonceptivos hormonales orales en mujeres durante 10 años o más, en comparación con mujeres que recibieron anticonceptivos hormonales orales durante 5 a 9 años, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino y neoplasia intra-epitelial.

Angioedema hereditario

Se debe evitar el uso de **ISIS NAT** en mujeres con angioedema hereditario. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario.

Cloasma

Se debe evitar el uso **ISIS NAT** en mujeres con antecedentes de cloasma gravídica o mayor sensibilidad al sol y/o exposición a la radiación ultravioleta. Puede producirse cloasma con el uso de **ISIS NAT**, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico.

Electrofisiología cardíaca

A dosis 5 veces mayor que la dosis máxima recomendada (dosis supratrapéutica de Drospirenona 15 mg y

Estetrol 71 mg), no se observó prolongación del intervalo QT de grado clínicamente significativa.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de **ISIS NAT** contienen lactosa, por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Farmacovigilancia: **ISIS NAT** se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Interacciones medicamentosas:

Efectos de otros fármacos sobre ISIS NAT

Inductores de CYP3A

Drospirenona es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante con inductores potentes de CYP3A o ciertos inductores moderados o débiles de CYP3A puede disminuir la exposición a Drospirenona, lo que puede conducir a una falla anticonceptiva.

- **Inductores potentes:** En el caso de coadministración de **ISIS NAT** con inductores potentes de CYP3A, se deberá evitar el uso concomitante; si el uso concomitante es inevitable, se deberá indicar un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, sistema intrauterino), o un método anticonceptivo no hormonal de respaldo durante la coadministración y hasta 28 días después de la interrupción del inductor potente de CYP3A.
- **Inductores moderados y débiles de CYP3A:** Se deberá indicar un método anticonceptivo alternativo o de respaldo durante la coadministración y hasta 28 días después de la interrupción del inductor de CYP3A, a menos que la información de prescripción del inductor de CYP3A moderado o débil específico indique que no existe una interacción clínicamente significativa con **ISIS NAT**.

Inhibidores potentes de CYP3A

Drospirenona es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A puede incrementar la exposición a Drospirenona, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de **ISIS NAT**, incluida hiperglucemia. Se deberá considerar controlar la concentración sérica de potasio en pacientes que tomen un inhibidor potente de CYP3A4 a largo plazo y de forma concomitante con **ISIS NAT**.

Drogas que pueden reducir la absorción de ISIS NAT

El uso concomitante con medicamentos como secuestradores de ácidos biliares, puede disminuir la exposición a Estetrol y Drospirenona, lo que puede conducir a una falla anticonceptiva y/o a un aumento del sangrado intermenstrual. Se debe separar el tiempo de administración de **ISIS NAT** y el fármaco concomitante.

Efectos de ISIS NAT sobre otros fármacos

Drogas antihiperbáctes

El uso concomitante con **ISIS NAT** puede reducir el efecto hipoglucemiante de los medicamentos antihiperbáctes. Se debe incrementar la frecuencia del control de la glucemia y la posología del medicamento antihiperbáctico, según sea necesario, en función de los niveles de glucosa.

Fármacos que pueden incrementar la concentración sérica de potasio

Existe la posibilidad de un incremento del potasio sérico en mujeres que toman **ISIS NAT** junto con otros medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de potasio. Se deberá monitorear la concentración sérica de potasio en mujeres con mayor riesgo de hiperpotasemia.

Lamotrigina

El uso concomitante con **ISIS NAT**, puede disminuir la exposición a lamotrigina, por lo que puede reducir su eficacia. Se deberá ajustar la dosis de lamotrigina según lo recomendado en la información de prescripción sobre la base del inicio o la suspensión de **ISIS NAT**.

Corticoides sistémicos

El uso concomitante con **ISIS NAT**, puede aumentar la exposición a ciertos corticosteroides sistémicos, lo que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con los corticosteroides. Se deberá considerar efectuar un monitoreo más frecuente de las reacciones adversas relacionadas con los corticoides.

Terapia de reemplazo hormonal tiroideo

El uso concomitante con **ISIS NAT** puede incrementar la concentración de globulina fijadora de tiroxina, por lo que se sugiere controlar los niveles de TSH y ajustar la dosis de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea.

Embarazo

Ante el diagnóstico de embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con **ISIS NAT**, ya que no hay razón para utilizar anticonceptivos hormonales durante el mismo. Estudios epidemiológicos y metaanálisis, no han encontrado un mayor riesgo de anomalías congénitas genitales o no genitales (incluidas anomalías cardíacas y defectos de reducción de las extremidades), tras la exposición a los anticonceptivos orales combinados antes de la concepción o durante el inicio de embarazo.

Estudios de toxicidad reproductiva llevados a cabo con estetrol, sólo han mostrado efectos farmacológicos esperados en animales, que se consideran consistentes con la exposición a estrógenos. Datos relativos al uso de drospirenona/estetrol, en mujeres embarazadas, son limitados.

Lactancia

Las hormonas anticonceptivas y/o sus metabolitos, están presentes en la leche humana. Los anticonceptivos orales combinados pueden reducir la producción de leche en mujeres lactantes. Esta reducción puede ocurrir en cualquier momento, pero es menos probable que ocurra una vez que la lactancia materna esté bien establecida. Siempre que sea posible, se debe aconsejar a la mujer lactante que utilice otros métodos anticonceptivos hasta que deje de amamantar. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de recibir **ISIS NAT**.

Uso en pediatría

Se ha establecido la seguridad y eficacia de drospirenona-estetrol en mujeres de edad reproductiva de entre los 16 y 50 años. El uso antes de la menarca no está indicado.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado el uso de drospirenona-estetrol en mujeres postmenopáusicas, por lo que no está indicado en esta población.

Insuficiencia hepática

ISIS NAT está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática.

La exposición media de drospirenona en mujeres con daño hepático moderado, es de aproximadamente tres veces mayor que la exposición en mujeres con función hepática normal. No se han realizado estudios en mujeres con daño hepático severo.

Insuficiencia renal

ISIS NAT está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal.

Los niveles séricos de Drospirenona, en pacientes con un clearance de creatinina de entre 50-79 ml/min, fueron comparables al de los pacientes con un clearance de creatinina ≥80 ml/min. En los pacientes con un clearance de creatinina de 30 a 49 ml/min, las concentraciones séricas de Drospirenona fueron un 37% más elevadas que las del grupo control. Además, existe el riesgo de desarrollar hiperpotasemia en mujeres con insuficiencia renal cuya potasio sérico se encuentre en el rango superior de referencia, y que esté utilizando, en forma concomitante, medicamentos ahorradores de potasio.

Raza/etnia

No se observaron diferencias clínicamente significativas, entre la cinética de Estetrol o Drospirenona, en función de la raza.

Índice de masa corporal (IMC/peso corporal)

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Drospirenona-Estetrol en mujeres con un IMC ≥35kg/m2.

REACCIONES ADVERSAS

En los apartados **"Advertencias"** y **"Precauciones"** se mencionan las siguientes reacciones adversas:

- Eventos cardiovasculares graves (incluidos tromboembolismo venoso y arterial).
- Hiperpotasemia.
- Enfermedad hepática.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con una frecuencia del 2% de las mujeres que recibieron Drospirenona – Estetrol, en dos estudios clínicos:

- **Alteraciones del estado de ánimo:** Trastorno de adaptación, trastorno afectivo, agitación, ira, ansiedad, estado depresivo, depresión, síntoma depresivo, desorientación, trastorno emocional, angustia emocional, estado de ánimo eufórico, trastorno de ansiedad generalizada, insomnio, irritabilidad, estado de ánimo alterado, cambios de humor, nerviosismo, ataque de pánico, trastorno de pánico, miedo al desempeño, inquietud, trastorno del sueño, estrés, ideación suicida, llanto.
- **Sangrado irregular:** Sangrado por privación anormal, amenorrea, hemorragia del cuello uterino, ginecomastia, mastoposia, trastorno del pezón, dolor en el pezón.
- **Cefalea:** Cefalea, cefalea premenstrual y cefalea tensional.
- **Dismenorreas:** Dolor de anexos uterinos, dismenorrea, calambres premenstruales, malestar pélvico, dolor pélvico, espasmo uterino.
- **Aumento de peso:** Aumento de peso, fluctuación de peso, aumento del índice de masa corporal, pérdida de peso deficiente y obesidad.
- **Acné y acné quístico.**
- **Alteraciones de la libido:** Disminución o pérdida de la libido.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Las manifestaciones más destacables de una sobredosis con anticonceptivos hormonales combinados, pueden ser: Náuseas, vómitos y cefaleas intensas. Se han informado casos aislados de complicaciones tromboembólicas y sangrado vaginal. Se describieron, en pacientes pediátricos que han ingerido, en forma no intencional, anticonceptivos hormonales combinados, náuseas, vómitos, irritabilidad, somnolencia, sangrado vaginal.

Tratamiento

Se deberá considerar la administración de terapia anticoagulante en forma profiláctica a corto plazo, en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso. Se deberán monitorear los niveles de sodio y potasio sérico y descartar evidencia de acidosis metabólica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

ISIS NAT:

Envases conteniendo 1 blíster con 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos recubiertos activos de color anaranjado + 4 comprimidos inactivos de color blanco).

Envases conteniendo 2 blisters con 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos recubiertos activos de color anaranjado + 4 comprimidos inactivos de color blanco).

Envases conteniendo 3 blisters con 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos recubiertos activos de color anaranjado + 4 comprimidos inactivos de color blanco).

PRODUCTO MEDICINAL. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C (VARIACIONES PERMITIDAS HASTA 30°C POR PERÍODOS CORTOS DE TIEMPO).
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL HASTA SU UTILIZACIÓN.

Elaboración de comprimidos hormonales y acondicionamiento en Av. Juan B. Justo 7669, C.A.B.A. y Tres Arroyos N° 329, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.
Elaboración de comprimidos inactivos en José E. Rodó 6424, C140AKQ, CABA.
Directora Técnica: María Eugenia Belgiorio – Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 60.376.

Siegfried S.A.

Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.
Información a profesionales y usuarios: 0810-333-5431
www.siegfried.com.ar

Fecha de última actualización: Mayo 2025.