

Esmartia®

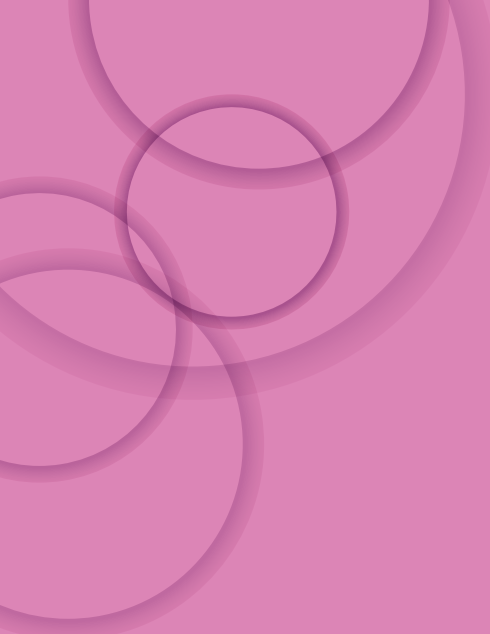
0,120 mg de Etonogestrel / 0,015 mg de Etinilestradiol



CHEOT190584

MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO

 **Abbott**



Esmartia[®]

0,120 mg de Etonogestrel / 0,015 mg de Étinilestradiol

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
¿POR QUÉ UN SISTEMA DE LIBERACIÓN VAGINAL?	4
2. SOBRE ESMARTIA®	5
2.1 COMPOSICIÓN	6
2.2 MECANISMO DE ACCIÓN ANTICONCEPTIVA	6
2.3 FARMACOCINÉTICA	8
2.4 PARÁMETROS CLÍNICOS	9
2.5 POSOLOGÍA Y MODO DE USO	13
2.6 PARÁMETROS METABÓLICOS	17
3. PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE ESMARTIA®	19
4. CONCLUSIONES	26
5. BIBLIOGRAFÍA	27

1 INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los anticonceptivos orales (píldora) en los años 60, los anticonceptivos orales combinados (ACO) se han convertido en el método de regulación de la fertilidad más popular en el mundo. Sin embargo, durante los últimos 40 años, la investigación se ha orientado a desarrollar una mayor gama de anticonceptivos para satisfacer de mejor manera las necesidades individuales de las mujeres (muchas de las cuales no se relacionan bien con los métodos orales). También se han hecho esfuerzos para reducir la dosis de estrógeno contenida en los anticonceptivos orales, al igual que el uso de progestágenos más selectivos, para minimizar los efectos colaterales no deseados.

Los sistemas de liberación vaginal (anillos vaginales) ofrecen una alternativa real a los ACO, siendo sus hormonas, con acción anticonceptiva, liberadas localmente (vagina) en vez de en el tubo digestivo. La mayor duración en la acción de los anillos vaginales ofrece la ventaja de que las mujeres usuarias no deben recordar diariamente la administración como sucede con los ACO.⁽¹⁷⁾

Esmartia[®], es el sistema de liberación vaginal de Laboratorio Abbott que agrega valor en nuestro país sumando una opción innovadora a las estrategias de planificación familiar.

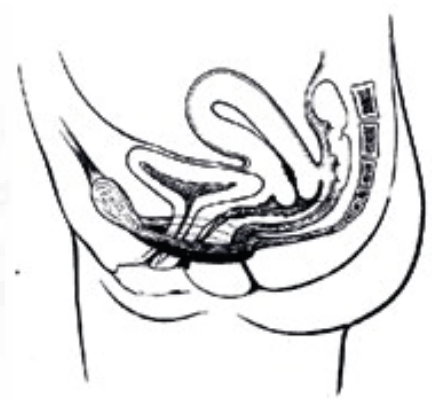
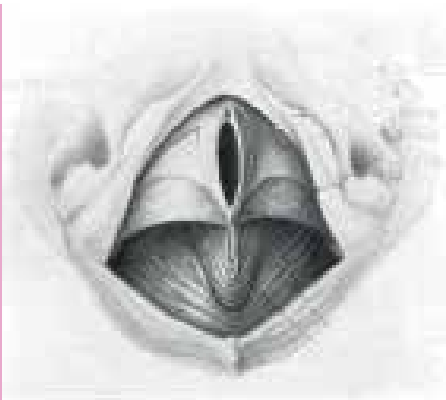
¿Por qué un sistema de liberación vaginal?

Los sistemas de liberación vaginal ofrecen las siguientes ventajas:

- Logran niveles uniformes de hormonas esteroides.
- Evitan el metabolismo de primer paso hepático.
- Son de fácil inserción y remoción por la usuaria.
- Son cómodos.
- Rápido retorno de la fase ovulatoria luego de discontinuar su uso.⁽¹⁷⁾

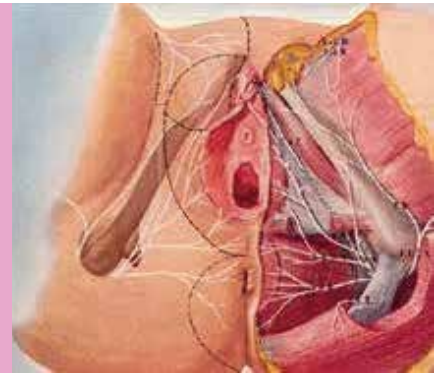
La parte inferior de la vagina pasa a través del diafragma urogenital (esfínter uretrovaginal) y del diafragma pélvico (músculo pubo-coccígeo). Estos dos diafragmas actúan a nivel funcional como musculatura circular en la vagina y ofrecen, en el caso de los sistemas de liberación vaginales, protección evitando una posible expulsión.

Figura 1 y 2
Musculatura
del piso pelviano.



En cuanto a la sensibilidad de la vagina, el tercio inferior de esta cavidad está inervada por un nervio periférico (rama del nervio pudendo) que proporciona sensibilidad al tacto y a la temperatura. El sistema nervioso autónomo inerva el tercio superior de la vagina por lo cual no hay sensibilidad al tacto ni a la temperatura en este segmento y por ello no se percibe la presencia del anillo vaginal.

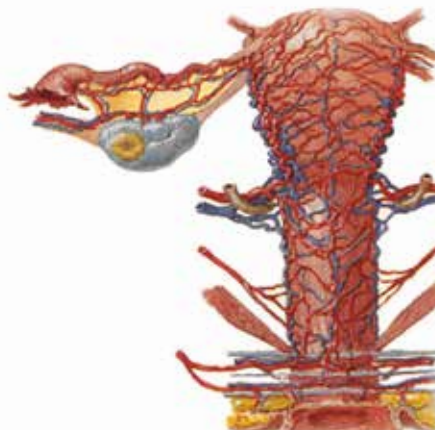
Figura 3
Inervación del área perineal. ⁽¹⁾



Muchos de los medicamentos administrados por vía oral deben pasar a través de la circulación portal por el hígado donde se metabolizan antes de alcanzar su biofase; esto se puede traducir en cantidades menores del fármaco activo disponible. Los fármacos administrados por vía vaginal no están sujetos al metabolismo de primer paso hepático y por lo tanto podrán ser administrados a dosis menores.

La vagina con su abundante vascularización y su gran superficie de absorción (60 cm²) permite que la medicación se absorba rápidamente y de forma constante generando una vía de absorción ideal para las hormonas.

Figura 4
Vascularización de la vagina. ⁽¹⁾



Vascularización abundante y distribuida uniformemente

Además, estos sistemas de liberación vaginal proveen la ventaja de no tener que recordar diariamente la administración de un método anticonceptivo. Aproximadamente el 51% de las usuarias de los ACO olvidan al menos un comprimido y el 22% de las usuarias olvida hasta dos comprimidos por ciclo de uso.

2 SOBRE ESMARTIA®

Esmartia® es un sistema de liberación vaginal anticonceptivo comercializado por Laboratorio Abbott. Es un anillo hecho de polímeros especiales (acetato de vinilo - etileno (EVA)) con un diámetro total de 54 mm y un diámetro de sección (grosor) de 4 mm que contiene como componente estrogénico al etinilestradiol y como componente progestacional etonogestrel. ⁽¹⁷⁾

El sistema de liberación vaginal Esmartia® es un anillo flexible que se coloca dentro de la cavidad vaginal una vez al mes. Funciona de la misma manera que lo hacen los anticonceptivos orales combinados (ACO), pero el anillo vaginal contiene una menor dosis de estrógeno en combinación con el progestágeno.

2.1 COMPOSICIÓN

Cada sistema de liberación vaginal Esmartia® contiene:

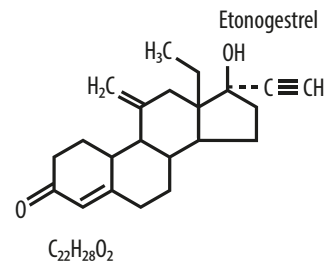
- 3,474 mg de Etinilestradiol (EE).
- 11 mg de Etonogestrel (ENG).

2.2 MECANISMO DE ACCIÓN ANTICONCEPTIVA

Esmartia® previene la concepción actuando sobre el eje hipotálamo – hipófisis – ovario inhibiendo la producción de FSH y LH, evitando de este modo, el pick de LH en la mitad del ciclo. Esto detiene la liberación del ovocito desde el ovario hacia la trompa de Falopio. Además produce un espesamiento del moco cervical que dificulta el acceso de los espermatozoides e inhibe el crecimiento endometrial dificultando una posible implantación de un huevo fecundado.

Mecanismo de acción del etinilestradiol (EE)

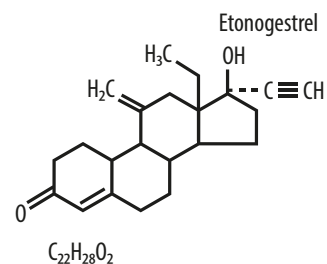
- Es un estrógeno semi-sintético.
- Se une a los receptores estrogénicos.
- Suprime la liberación de FSH.



EE, es el elemento estrógeno-mimético en Esmartia®. Suele estar combinado en dosis bajas con un progestágeno en los ACO para brindar un buen control del ciclo (sangrados regulares) y mejorar la tolerabilidad a la droga por parte de las usuarias.

Mecanismo de acción del etonogestrel (ENG)

- Es el metabolito activo del desogestrel.
- Actúa a nivel de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) e inhibe el pick de LH.



ENG, es el metabolito biológicamente activo del desogestrel; constituye el progestágeno selectivo de Esmartia®. Desogestrel es un potente inhibidor de la ovulación, con escasos efectos androgénicos.

A diferencia de los ACO, que contienen 30 ug de EE y 150 ug de DSG en cada píldora, Esmartia® libera diariamente sólo 15 ug de EE y 120 ug de ENG. Como veremos, esto expone a la usuaria a menores niveles de estrógeno que la píldora o el parche.

Ambos principios activos están uniformemente distribuidos en el núcleo interior de los polímeros.

La membrana envolvente de EVA (con un ancho de 150 μm) controla la liberación de hormonas desde el anillo hacia las paredes de la vagina para que cada día (cada 24 horas) el dispositivo libere:

- 15 μg de EE.
- 120 μg de ENG.

Figura 5 Dimensiones de Esmartia®

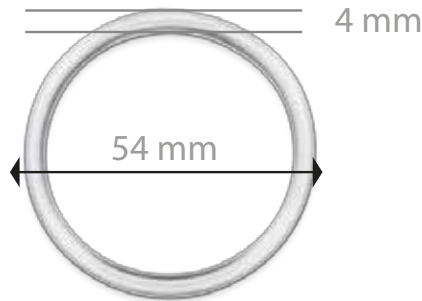
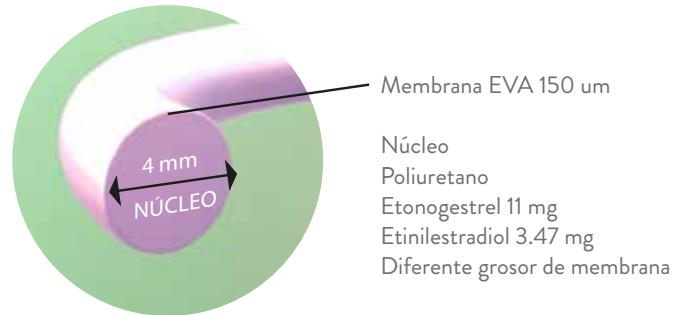


Figura 6 Corte transversal de Esmartia®



El diámetro del anillo es de 54 mm y el diámetro de sección (corte transversal) es de 4 mm

Figura 7

Comparación del sistema de liberación vaginal Esmartia® con el anillo vaginal de referencia (AVR) en su membrana.

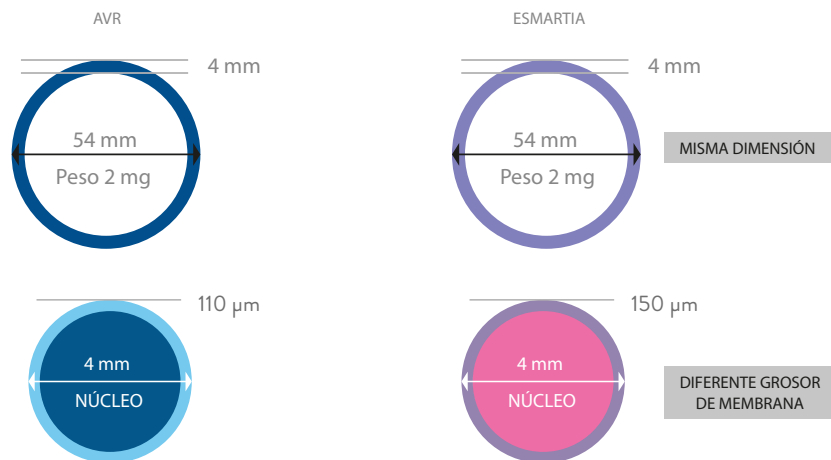
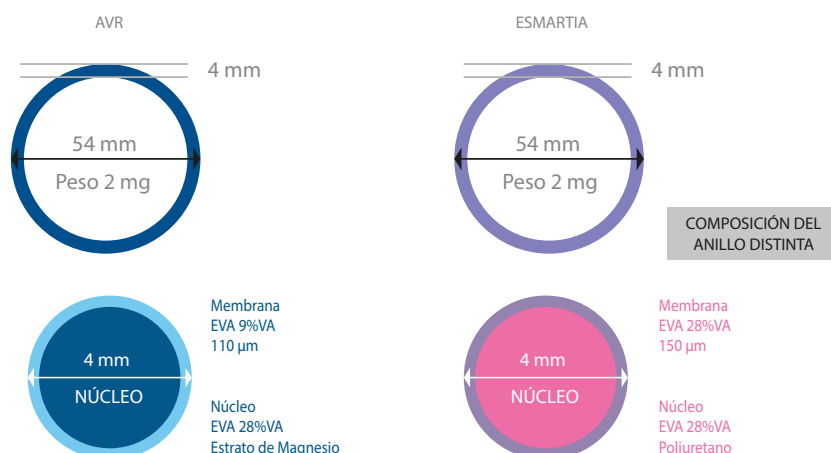


Figura 8

Comparación en la composición de Esmartia® y AVR⁽¹⁷⁾

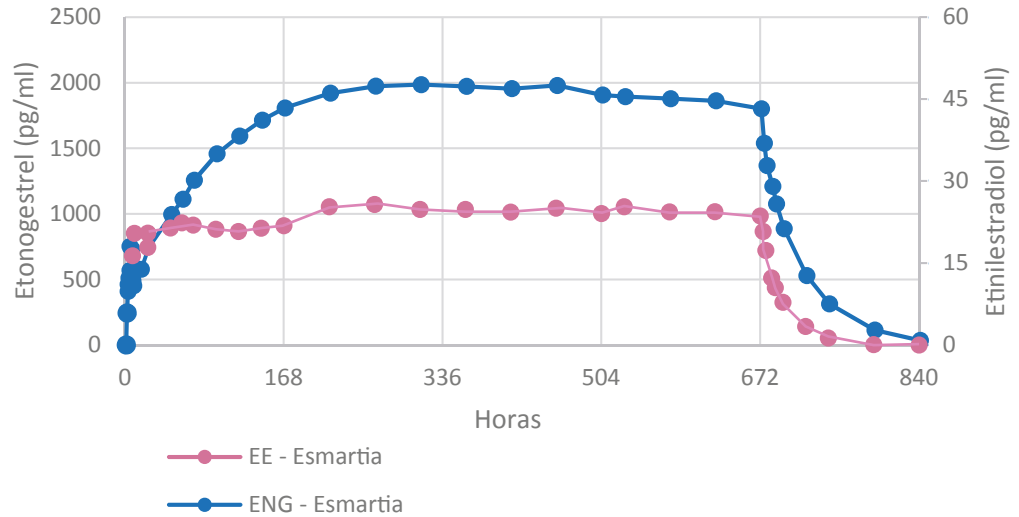


2.3 FARMACOCINÉTICA ⁽¹⁷⁾

Ambas hormonas pasan luego a los vasos sanguíneos vaginales por donde entran a la circulación general, eludiendo de este modo el paso inicial por el hígado. Esmartia® a diferencia del AVR, presenta una liberación hormonal más gradual, sin picos hormonales bruscos luego de la colocación.

Figura 9

Uniformidad de las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y etonogestrel.

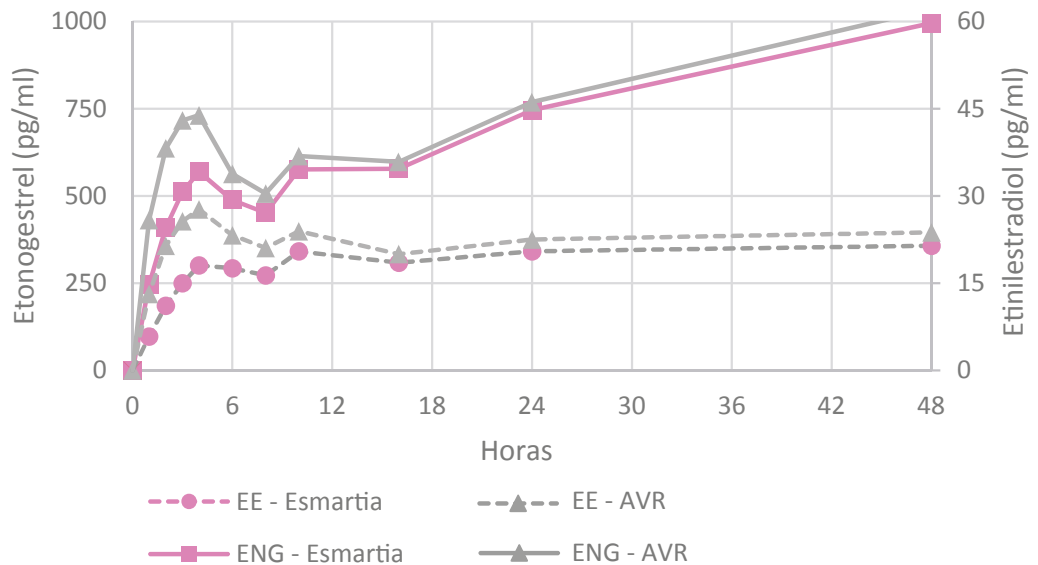


Estudios clínicos demostraron que el suministro de etinilestradiol durante colocación de Esmartia® es gradual, a diferencia de otros anillos vaginales que liberan más rápidamente esta hormona, lo que algunos autores llaman “**estallido de liberación**”, que lleva a concentraciones máximas de etinilestradiol durante las primeras horas de la colocación. Esta situación parece ser causa de cierto discomfort luego de la colocación del anillo vaginal.

Esmartia® al presentar un sistema de liberación vaginal más estable, con una “liberación gradual” de las hormonas, evita el malestar que sucede durante las primeras horas de la colocación.

Figura 10

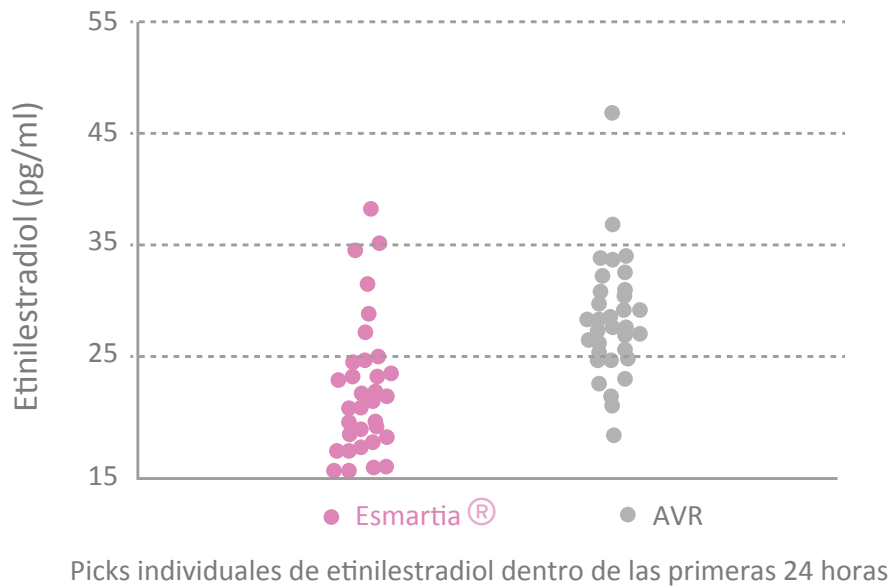
Curva de concentración plasmática / tiempo durante los primeros dos días de uso de Esmartia®: Etinilestradiol y etonogestrel



Algorta J y col. (2017) Pharmacokinetic bioequivalence, safety and acceptability of Ormibel®, a new polymer composition contraceptive vaginal ring (etonogestrel/ethinylestradiol 11.00/3.474mg) compared with Nuvaring® (etonogestrel/ethinylestradiol 11.7/2.7 mg), The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 22:6, 429-438, DOI:10.1080/13625187.2017.1413179

Figura 11

Etinilestradiol: picks individuales durante las primeras 24 horas de la colocación. Comparación entre Esmartia® y el AVR



2.4 PARÁMETROS CLÍNICOS

2.4.1 / PATRÓN DE SANGRADO

La mayoría de las usuarias de Esmartia® experimentaron un sangrado por privación según lo planificado por el calendario, gozando de un excelente control de ciclo, con un sangrado por privación regular durante la semana de descanso del anillo. Aún más, el sangrado irregular (es decir, manchado intermenstrual, o sangrado disruptivo) es raro, durante el primer ciclo de uso. Esto convierte a Esmartia® una forma de anticoncepción altamente aceptable.

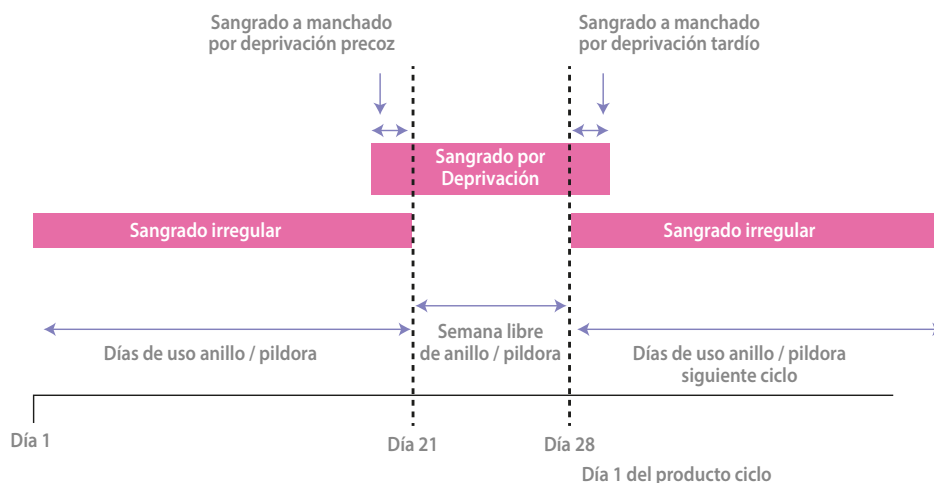
Uno de los factores cruciales en la determinación de la aceptabilidad de un método anticonceptivo corresponde al sangrado vaginal manejado. Puesto que a las mujeres les desagrada particularmente el sangrado frecuente e irregular, o bien un sangrado por privación prolongado y abundante, como quedó demostrado en un estudio donde discontinuaron el uso de su ACO elegido (o cambiaron a otra marca) debido a un sangrado irregular. Sin embargo el sangrado por privación mensual y regular, reafirma a las mujeres él no estar embarazadas.⁽⁵⁾

El sangrado vaginal con el uso de Esmartia® se clasifica en:

- Sangrado por privación; es decir, el sangrado esperado durante la semana de descanso sin anillo (sangrado intencional, regulado o manejado).
- Sangrado irregular, sangrado inesperado, no predecible y no intencionado. Este ocurre en el período en que el anillo está puesto en la vagina (es decir entre los sangrados intencionados), puede ser descrito como “manchado o sangrado disruptivo”

Figura 12

Representación gráfica de los tipos de sangrado con anticonceptivos hormonales.⁽⁵⁾

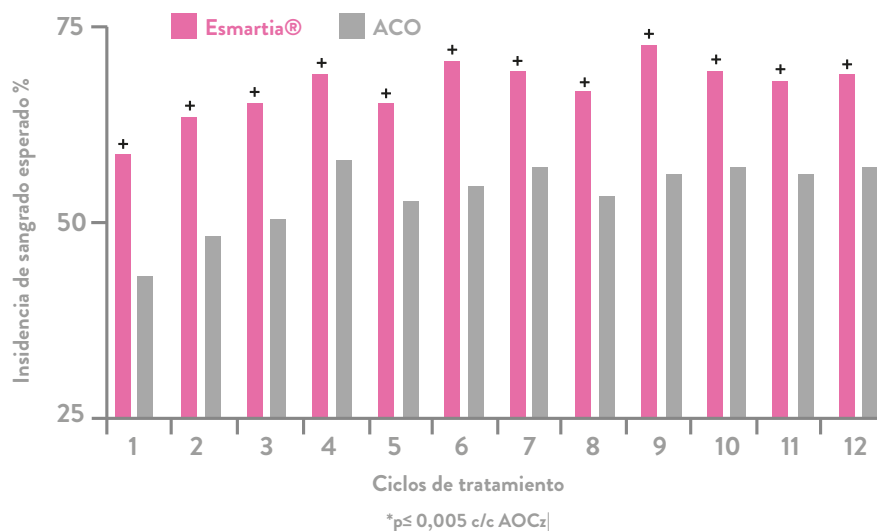


2.4.2 / Control de ciclo con Esmartia®: sangrado por privación

Es alta la importancia de un buen control de ciclo con un anillo vaginal: el sangrado durante el período de uso del anillo es frecuentemente catalogado como inconveniente y reduce la aceptabilidad del método. En el caso de Esmartia®, estudios han demostrado su gran buen control de ciclo. Oddsson y colaboradores compararon el control de ciclo con Esmartia® contra un ACO que contenía 150/30 ug de levonorgestrel y etinilestradiol con un seguimiento de 13 ciclos. Este estudio comparativo reportó sangrado intencional por privación en el 72,8% de los ciclos – significativamente más alto que el observado con el uso de ACO. Aún más, el sangrado vaginal fue exclusivamente restringido al período de descanso del anillo para la mayoría de las mujeres del estudio.

Figura 13

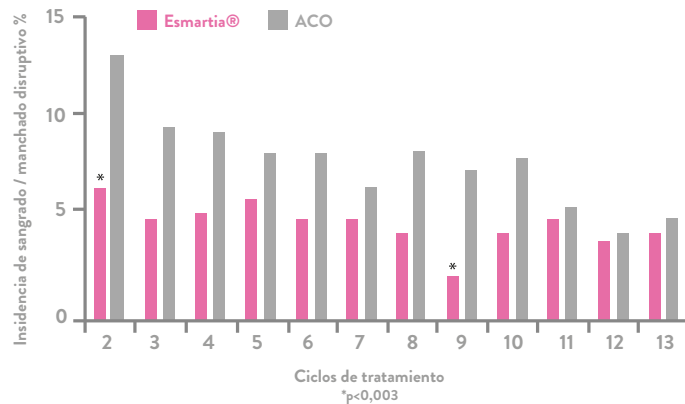
Incidencia de sangrado esperado en las mujeres que utilizaban un anillo vaginal o un anticonceptivo oral combinado (ACO) durante los ciclo 1 al 12.⁽⁵⁾



CONTROL DE CICLO CON ESMARTIA®: SANGRADO IRREGULAR

Figura 14

Incidencia de sangrado o manchado disruptivo durante el período de uso de anillo/píldora durante los ciclos 2 al 13.⁽⁵⁾



Estudios muestran que el control de ciclo con un sistema de liberación vaginal fue excelente y superior que el obtenido con ACO que contienen 30 ug de etinilestradiol (EE).

2.4.3 / EFICACIA

Esmartia® es un anticonceptivo eficaz como queda demostrado por el bajo índice de Pearl en los estudios de investigación clínica. Por otro lado, la adherencia con Esmartia® es muy alta, mayor al 85% de los ciclos. La adecuada adherencia es el factor más importante que afecta la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Cuando es utilizado correctamente, tiene un índice de Pearl de 0,65 ajustado, lo que en la prevención del embarazo hace tan confiable a Esmartia® en la prevención del embarazo como los anticonceptivos hormonales orales actuales (la píldora).

2.4.4 / ADHERENCIA

La eficacia de cualquier anticonceptivo no sólo depende de su modo de acción y farmacocinética, sino también, y de manera relevante, el cumplimiento del régimen recomendado. Dos estudios a gran escala han observado el cumplimiento y la eficacia en mujeres de Europa y América del Norte. En ambos estudios cada mujer recibió hasta 13 ciclos de tratamiento.

En el estudio europeo, más del 90% de los ciclos fueron considerados cumplidos, mientras que las mujeres norteamericanas lograron un menor porcentaje, cercano el 80% de cumplimiento. Globalmente, esto representa muy buenos rangos de cumplimiento, probablemente debido a que, a diferencia de los ACO, Esmartia® no requiere de una toma diaria.

2.4.5 / ACEPTABILIDAD

Es esencial que la usuaria se relacione bien con su método anticonceptivo, si la adherencia es baja, la eficacia del método puede verse reducida. Como Esmartia® es un nuevo tipo de anticoncepción, es particularmente importante la aceptabilidad por parte de la usuaria y sus parejas, en el aspecto sexual. La aceptabilidad por parte de las usuarias y su satisfacción con el uso de anillos vaginales fueron medidas por medio de cuestionarios, entregados durante los ciclos 3, 6 y 13. La mayoría de las mujeres consideran que el anillo vaginal es fácil de insertar y remover. Casi nunca o rara vez sintieron el anillo durante el acto sexual y la mayoría de sus parejas no objetaron el uso del anillo vaginal.

El 96% de las mujeres que completaron el estudio estuvieron satisfechas o muy satisfechas con el anillo vaginal y el 97% manifestó que recomendarían el dispositivo a otras mujeres. Este alto nivel de aceptabilidad es apoyado por el hecho que al inicio del estudio el 66% de las mujeres consideraba la píldora como el mejor método anticonceptivo, mientras que sólo luego de 3 ciclos usando anillos vaginales, el 81% de estas mujeres cambió su elección a estos sistemas de liberación vaginales como su método preferido.

Figura 15⁽⁷⁾

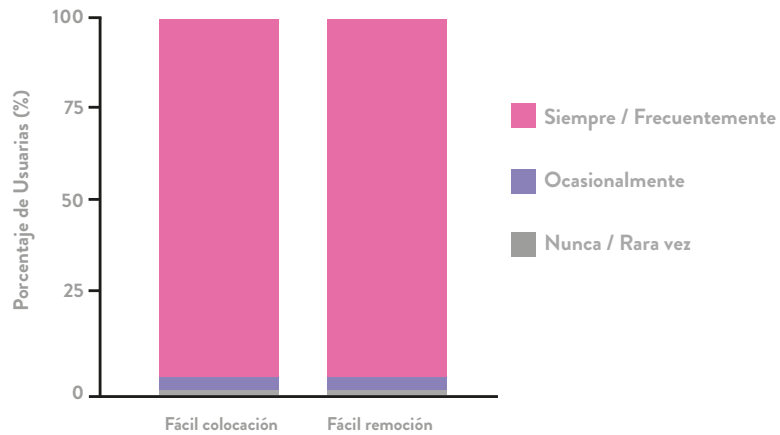


Figura 16

Satisfacción de la usuaria y de sus parejas sexuales con el anillo vaginal.⁽¹⁷⁾

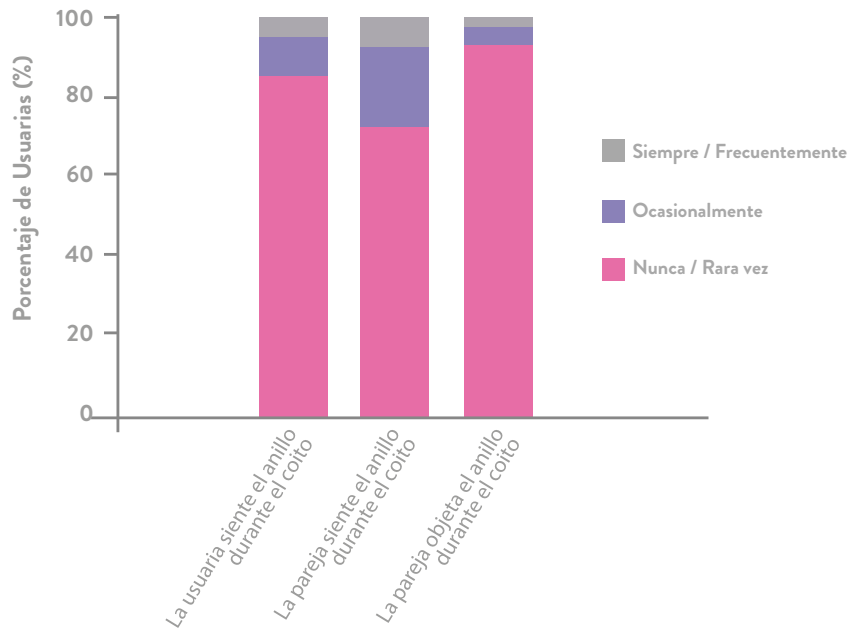
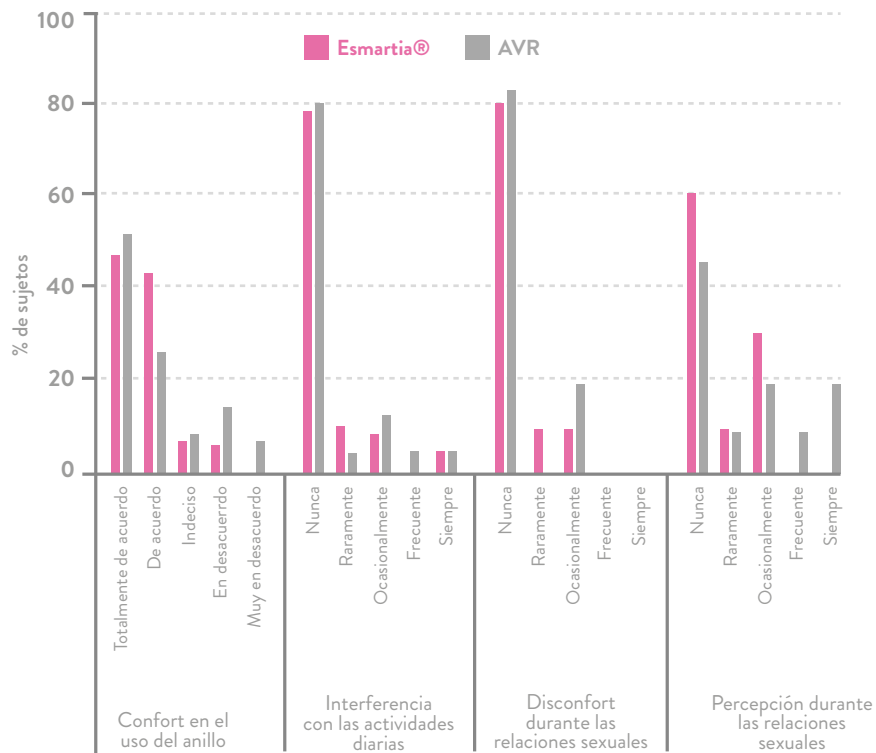


Figura 17

Satisfacción de la usuaria con Esmartia® vs anillo vaginal de referencia. (AVR)⁽¹⁷⁾



2.5 POSOLOGÍA Y MODO DE USO (20)

Cada sistema de liberación vaginal Esmartia® está destinado a un ciclo de uso: tres semanas de uso seguido de una semana sin anillo. Por ejemplo, si el anillo es colocado un martes a las 10 PM, debe ser removido el martes tres semanas después también cercano a las 10 PM. Luego, para iniciar un nuevo ciclo de uso, al siguiente martes, es decir una semana después de extraído el anterior, debe insertarse un nuevo anillo, registrando la hora de colocación.

EL período de descanso permite un sangrado por privación, produciéndose la descamación del endometrio (sangrado mensual similar a una menstruación). Esto generalmente ocurre luego de pasados 2 a 3 días de la remoción de Esmartia®, y puede no haber terminado completamente antes de la siguiente inserción del anillo.

2.5.1 / ¿Cuándo insertar Esmartia®?

El día de la iniciación de uso del Esmartia® depende de la historia anticonceptiva de la mujer.

A. Sin uso de otro método anticonceptivo en el ciclo anterior

Esmartia® debe ser colocado el primer día del ciclo (es decir en el primer día del sangrado menstrual). Comenzar en los días 2-5 está permitido, pero entonces se recomienda el uso de un método de barrera (preservativo) adicional durante los primeros 7 días de uso de Esmartia® solo en este primer ciclo.

B. Cambiando de un método de ACO

La usuaria debe insertar Esmartia® a más tardar el día siguiente del término del período de descanso de la píldora o parche o bien el día de la toma de su última píldora de placebo de un ACO. El intervalo libre de hormonas correspondiente al método anticonceptivo anterior nunca debe extenderse más allá del período recomendado.

C. Cambio desde un método de progestágeno solo (mini píldora, implante o inyección), o de un dispositivo de liberación intrauterina de progestágeno:

La usuaria puede cambiar desde la mini píldora en cualquier momento; desde un implante o dispositivo intrauterino hormonal debe cambiar en el día de su remoción, y de la inyección cuando corresponda la próxima dosis. Sin embargo, en todos estos casos debe utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días del uso de Esmartia®.

D. Luego del término de un embarazo de primer trimestre

La mujer debe comenzar a utilizar Esmartia® inmediatamente y no requiere el uso de métodos anticonceptivos adicionales. Si no se desea un cambio inmediato, entonces se debe seguir las recomendaciones dadas para un cambio desde un período sin uso de otro método anticonceptivo previo. Mientras tanto debe utilizar un método anticonceptivo alternativo.

E. Luego de un parto o término de un embarazo de segundo trimestre

Se debe recomendar a las mujeres comenzar con el uso de Esmartia® una vez cumplidos 21 días, luego del parto (en caso de no amamantar) o del término de un embarazo de segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde debe recomendarse el uso de un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de Esmartia®. Sin embargo, si ya ha habido actividad sexual, primero debe descartarse un embarazo o la mujer debe esperar hasta su próximo sangrado menstrual, antes de comenzar el uso de Esmartia®.

Para mujeres en lactancia ver más adelante.

2.5.2 / Esquema de colocación de Esmartia®

Cada cuadrado representa un día del mes; los días marcados representan cuando el anillo debe ser insertado o removido, y los cuadrados de color más oscuros representan los días en que el anillo se encuentra en la vagina.



Figura 18
Representación gráfica de la utilización conveniente del sistema de liberación vaginal Esmartia®.

TABLA DE ORIENTACIÓN PARA COMENZAR EL USO DE ESMARTIA®

Método anticonceptivo anterior	¿Cuándo insertar Esmartia®?	¿Se necesita un método de barrera por los primeros 7 días?
Sin anticoncepción hormonal	Día 1 del ciclo natural (primer día del sangrado menstrual).	NO
	Puede iniciar los días 2-5 del ciclo pero vea la siguiente columna.	SI
Anticonceptivo oral combinado	A más tardar, el día después del intervalo libre de píldora o el último de uso de las píldoras placebo.	NO
Parche hormonal combinado	A más tardar, el día después del último día sin parche.	NO
Píldora de progestágeno solo (mini píldora)	Cualquier día	SI
Implante anticonceptivo	El día de la remoción del implante.	SI
Anticonceptivo inyectable	El día que debe ponerse la nueva inyección.	SI
Dispositivo intrauterino liberador de hormonas o cobre (DIUs)	El día en que el DIU es removido	SI
Después de un aborto del primer trimestre	Dentro de los primeros 5 días después del aborto	NO
Después del parto o de un aborto del segundo trimestre	Durante la 4ta semana posterior al parto o al aborto.	NO
	Si comienza más tarde.	SI

2.5.3 / ¿Cómo insertar y remover Esmartia®?

Por su forma circular y su gran flexibilidad, Esmartia® permite una adecuada colocación dentro de la cavidad vaginal con un mínimo riesgo de expulsión fuera de la vagina.

La forma de Esmartia® y su flexibilidad hacen que sea simple para las usuarias insertarlo y removerlo por sí mismas. Esto les brinda un completo control sobre su método anticonceptivo: si pueden utilizar un tampón, entonces podrán utilizar Esmartia®.

Para insertar el anillo, se saca de su envoltorio se aprieta entre los dedos pulgar e índice y luego se inserta en una posición cómoda dentro de la vagina.

Para la colocación, la mujer debe adoptar una posición que le permita insertarlo cómodamente; puede ponerse en cuclillas, pararse con una pierna levantada, o bien acostada en decúbito dorsal (de espalda). Una vez insertado, el anillo debe sentirse cómodo para la usuaria; de lo contrario, puede ser necesario empujarlo suavemente hacia el interior.



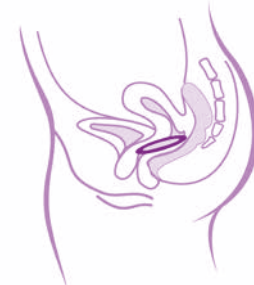
Las ilustraciones a continuación muestran cómo es el proceso de inserción de Esmartia®. A diferencia del diafragma, Esmartia® no requiere necesariamente ser puesto ocluyendo, ni cerca del cuello del útero. Su posición en la vagina no es crítica para su acción anticonceptiva.



El anillo es puesto en la vagina con una mano, puede utilizar la otra para separar los labios



El anillo es empujado suavemente, hacia el fondo de la vagina, hasta que se sienta cómodo



El anillo se deja en su lugar por el lapso de 3 semanas

La remoción del anillo también es simple: la mujer debe enganchar con su dedo índice el anillo, o tomarlo con su dedo medio e índice y retirarlo suavemente. El anillo usado debe ser introducido en su envoltorio, alejado del alcance de niños y mascotas y desechado en la basura. No debe ser eliminado por el inodoro.



Efectos adversos

La aceptabilidad de la usuaria y su satisfacción con el uso de anillos vaginales ha sido investigada en grandes estudios de eficacia realizados en Europa y Norte América. Estos estudiaron la tolerabilidad, especialmente cualquier efecto adverso como consecuencia del método en sí, además de efectos relacionados a la liberación hormonal.

Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, vaginitis (inflamación de la vagina) y leucorrea (salida de flujo mucoso blanquecino o amarillento desde la vagina), cada uno reportado en alrededor de 5-6% de las mujeres. Los posibles efectos no deseados se listan en la tabla a continuación.⁽¹⁸⁾

En casos raros se han reportado tumores benignos hepáticos y aún más infrecuente, tumores malignos en usuarias de ACO. Debido a esto, un tumor hepático debe ser considerado en el diagnóstico diferencial en casos de dolor abdominal superior severo, signos de aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal en mujeres usuarias de ACO.

Tabla de efectos adversos			
Sistema - Tipo de órgano	Frecuentemente (>1/100)	Común (<1/100> 1/1000)	Poco común (<1/1000)
Infecciones o infestaciones	Vaginitis	Cervicitis, cistitis, Infección del tracto urinario.	
Neoplasias benignas o malignas (incluyendo quistes y pólipos)		Fibroadenoma mamario	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión, labilidad del afecto, disminución de la libido	Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, migraña	Mareos	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Diarrea, vómitos, distensión abdominal	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Acné	Erupciones	Urticaria
Trastornos musculares y del tejido conectivo		Dolor de espalda	
Trastornos del sistema reproductivo y mamario	Dolor pélvico, dolor mamario, sensación de cuerpo extraño vaginal, dismenorrea, flujo vaginal, incomodidad vaginal	Prurito genital	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga	
Investigaciones	Aumento de peso corporal		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Expulsión del dispositivo, incomodidad con el dispositivo		

CHETOT190584

2.6 PARÁMETROS METABÓLICOS

Perfil lipídico

El efecto del anillo vaginal sobre el metabolismo lipídico fue comparado con el de un ACO que contiene 30 ug de EE y 150 ug de LNG, en 83 mujeres sanas.

Ni el anillo vaginal ni los ACO, tuvieron efecto en el colesterol total; tampoco el anillo vaginal alteró los niveles de colesterol HDL. Sin embargo, los ACO fueron asociados con una baja significativa del colesterol HDL al igual que un alza en los niveles de LDL. Tanto el anillo vaginal como los ACO disminuyeron la lipoproteína a, una sustancia posiblemente ligada a enfermedad cardiovascular. Finalmente, estos resultados sugieren un mínimo efecto del anillo vaginal sobre los lípidos.

Mediana del cambio (%) desde lo basal en las variables lipídicas después del tratamiento por 6 ciclos (n = 35 a 40)

Variable	Anillo vaginal	30 EE/ 150 LNG	Valor p
Colesterol	1,8	3,1	NS
Colesterol HDL	1,5	-11,7	<0,0001
Colesterol LDL	0,0	9,5	0,0072
Lipoproteína a	-12,4	-21,2	NS
Triglicéridos	23,8	8,6	NS

Presión sanguínea

A pesar de que un leve aumento en la presión sanguínea ha sido reportado en varias mujeres que usan anticonceptivos hormonales, las alzas clínicamente relevantes son raras. Una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión no ha sido establecida. Sin embargo, si se desarrolla hipertensión arterial significativa sostenida durante el uso de Esmartia®, entonces es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de Esmartia® puede reanudarse si se han alcanzado valores de normotensión con la terapia antihipertensiva.

Las mediciones de la presión arterial en estudios de eficacia a gran escala con anillo vaginal no mostraron cambios relevantes desde los niveles basales de presión diastólica o sistólica.

Perfil de carbohidratos:

Los anticonceptivos orales están ligados a una leve resistencia a la insulina, como resultado de la androgenicidad del progestágeno que contienen. Niveles elevados de glucosa e insulina son un factor de riesgo conocido para la enfermedad arterial. El efecto del anillo vaginal sobre el metabolismo de los carbohidratos fue comparado con el de un ACO de 30 EE / 150 LNG en 85 mujeres. Los autores concluyeron que ni el anillo vaginal ni el anticonceptivo oral tienen efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de los carbohidratos. Tampoco encontraron efectos sobre la función suprarrenal o de la tiroides en ninguno de los sujetos ⁽¹⁶⁾

¿Qué sucede con el medioambiente vaginal y con la citología endometrial de la usuaria?:

Debido a que Esmartia® es colocado por vía vaginal, se ha estudiado el efecto local de los anillos vaginales sobre el epitelio vaginal y cervical confirmándose la ausencia de efectos desfavorables sobre la citología cervical. Este resultado es concordante con los de un estudio anterior de gran escala en el cual menos del 2% de las mujeres presentaron modificaciones en la clasificación de la citología cervical durante el período de estudio de un año.

¿Hay alguna asociación entre Esmartia® y el cáncer de mama?:

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó un leve aumento del riesgo relativo de padecer cáncer de mama en mujeres que se encuentran usando ACO. Este riesgo disminuye gradualmente durante el curso de 10 años luego del cese del uso de ACO. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos en usuarias de ACO actuales y recientes es pequeño en relación a los riesgos generales. El cáncer de mama diagnosticado en las mujeres que fueron alguna vez usuarias de ACO, tiende a ser menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en las que nunca fueron usuarias de ACO. El patrón de incremento del riesgo observado puede deberse a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias de ACO, los efectos biológicos de los ACO o una combinación de ambos. ⁽¹⁴⁾

3

PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE ESMARTIA®

¿Sentirá la usuaria o su pareja el anillo una vez puesto en la vagina?

Esmartia® una vez puesto en la vagina, no es perceptible por la mayoría de las mujeres. Las terminaciones nerviosas que dan la sensibilidad al tacto y temperatura de la vagina inferior, se encuentran muy disminuidas en la porción superior de la vagina donde se ubica el Esmartia®.

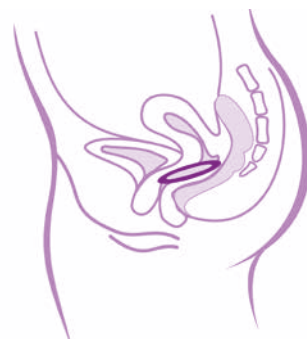
Durante el coito, la mayoría de las parejas que usan Esmartia® no lo perciben. Incluso cuando es percibido no interfiere con la actividad sexual.

¿Puede Esmartia® salirse? ¿Qué pasa si esto ocurre?

El diseño de Esmartia® asegura que se adaptará por sí solo a los contornos internos de la cavidad vaginal y se mantendrá en su lugar de manera cómoda y segura. Una vez situado, el anillo se relaja y se expande suavemente para ajustarse en la parte superior y más ancha de la vagina. La porción inferior, más estrecha de la vagina y el esfínter muscular lo mantienen seguro y cómodamente en su lugar, evitando su expulsión.

A pesar de ser extremadamente poco probable que el anillo se salga de su lugar, un estudio reciente revisó la incidencia de expulsión del anillo y sus efectos en 3.000 mujeres.

La expulsión fue escasa (<1% de todos los ciclos), y generalmente ocurrió antes que las mujeres se acostumbraran al uso de Esmartia®.



Esmartia® en su lugar

Veremos más adelante las consecuencias de dejar Esmartia® fuera de la vagina por algún período de tiempo.

¿Cómo debe almacenarse Esmartia® antes de su uso?

Esmartia® debe ser almacenado en su empaque original, no requiere cadena de frío a diferencia de otros anillos que se comercializan, por lo cual facilita ampliamente su uso.

Esmartia® no debe ser utilizado si pareciera haber cambiado de color o si se observa cualquier señal de deterioro.

¿Para qué mujeres puede ser adecuado Esmartia®?

Si la mujer está en condiciones de ingerir las hormonas contenidas en un anticonceptivo oral combinado o usar un parche anticonceptivo, es decir, una mujer sana menor de 35 años, con presión sanguínea normal, ella también puede ser usuaria de Esmartia®. A diferencia de los ACO, Esmartia® tiene la ventaja adicional de ser administrado una vez al mes.

Por su posología y administración, Esmartia® puede ser un anticonceptivo adecuado para mujeres con capacidades diferentes, por su administración mensual, buen control de ciclo y evitar el primer paso hepático.

Al igual que los ACO, Esmartia® no es adecuado para mujeres mayores, o mujeres fumadoras mayores de 35 años, o aquellas que presenten presión sanguínea elevada o riesgo cardiovascular muy incrementado.

Esmartia® no debe ser utilizado en presencia de alguna de las condiciones enumeradas a continuación. Si alguna de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de Esmartia®, este debe ser removido inmediatamente:

- Historia o presencia de trombosis venosa, con o sin embolia pulmonar.
- Historia o presencia de trombosis arterial (Ej.: accidente vascular encefálico, infarto de miocardio) o síntomas que indiquen el inicio de una trombosis como por ejemplo angina de pecho o isquemia transitoria.
- Predisposición conocida a trombosis arterial o venosa, con o sin compromiso hereditario (Ej.: resistencia a laproteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y anticuerpos antifosfolípidos).
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Presencia de factores de riesgo severos o múltiples para trombosis arterial o venosa, muchos de los cuales también constituyen una contraindicación.
- Pancreatitis o historia de esta patología, si se asocia con hipertrigliceridemia severa (altos niveles sanguíneos de compuestos de ácidos grasos).
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa, hasta que los valores de función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Patologías malignas de los órganos genitales y mamas, conocidas o sospechadas, si son influenciadas por hormonas sexuales.
- Sangrado vaginal sin diagnóstico etiológico aún.
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualesquiera de los excipientes de Esmartia®.

Esmartia® tampoco deberá ser recomendado a mujeres que puedan estar embarazadas.

¿Funciona Esmartia® en una usuaria obesa?

Sí, Esmartia® no está asociado a una tasa de embarazo aumentada en mujeres obesas. No hubo embarazos dentro del grupo de las 41 mujeres de mayor peso del estudio (de un total de 3.259), quienes pesaban por lo menos 89,9 Kg. La eficacia anticonceptiva del anillo fue similar en un rango amplio de pesos.

¿Qué pasa si el anillo es colocado o retirado tardíamente?

Período libre de anillo extendido

Si la usuaria ha extendido el período “libre de anillo”-es decir, luego de su semana de descanso sin el anillo en su lugar, ella olvida ponerse el siguiente Esmartia®- la usuaria debe ponerse un nuevo anillo tan pronto como lo recuerde. Además, debe utilizar un método de barrera (ej. preservativo) adicional a Esmartia® por los próximos 7 días. Si hay contacto sexual durante el período extendido libre de anillo, la mujer debe considerar que puede estar embarazada: mientras más largo sea el intervalo libre de anillo (más de los 7 días indicados), mayor será el riesgo de embarazo.

¿Qué hacer si el anillo está temporalmente fuera de la vagina?

Esmartia® debe permanecer en la vagina por un período continuado de 3 semanas. Si el anillo es accidentalmente expulsado y se mantiene fuera de la vagina por menos de 3 horas, su eficacia anticonceptiva no se ve disminuida. La mujer debe reinsertar el anillo lo antes posible, dentro de esas 3 horas. Si Esmartia® ha estado fuera de la vagina por más de 3 horas durante la primera o segunda semana de uso, su eficacia anticonceptiva puede verse disminuida. La mujer debe reinsertar el anillo tan pronto como lo recuerde. Debe utilizarse un método de barrera como el preservativo hasta que Esmartia® haya permanecido en la vagina por un período continuado de 7 días. Mientras mayor sea el tiempo que Esmartia® permanece fuera de la vagina y mientras más cercano esto sea al período libre de anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

Si Esmartia® ha permanecido fuera de la vagina por más de 3 horas durante la tercera semana de uso dentro del período de 3 semanas, su eficacia anticonceptiva puede verse disminuida. La mujer debe desechar ese anillo y debe escoger una de las siguientes opciones:

1. Coloque un nuevo anillo inmediatamente

Nota: insertar un nuevo anillo iniciará el próximo período de 3 semanas de uso. La mujer puede no experimentar sangrado por privación de su ciclo previo. Sin embargo, puede que ocurra un manchado.

2. Tener un sangrado por privación e insertar un nuevo anillo en un período no mayor a 7 días desde el momento en que el anillo anterior fue removido o expulsado.

Nota: esta opción sólo debe ser escogida si el anillo fue utilizado continuamente durante los 7 días anteriores.

¿Es posible utilizar el anillo más tiempo?

Mientras Esmartia® haya sido utilizado por un período máximo de 4 semanas, la eficacia anticonceptiva es adecuada. La mujer puede mantener su período de descanso libre de anillo de una semana y luego insertar un nuevo anillo. Si Esmartia® se ha mantenido puesto por más de 4 semanas, su eficacia anticonceptiva puede verse disminuida y debe descartarse un embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

Si la mujer no ha seguido el régimen recomendado y posteriormente no presenta sangrado por privación en el siguiente período libre de anillo, debe descartarse un embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

¿Puede el sangrado por privación verse retrasado o adelantarse?

La usuaria tiene la posibilidad de retrasar su sangrado por privación, simplemente insertando un nuevo anillo sin pasar por el período libre de anillo. El nuevo anillo puede ser utilizado por otras tres semanas. Podría haber algún manchado o sangrado durante este período. El uso normal de Esmartia® puede restablecerse luego del próximo período libre de anillo.

Si la mujer desea cambiar el día de la semana en que comienza su sangrado por privación, todo lo que debe hacer es acortar el período libre de anillo, todos los días que sea necesario para adelantar la fecha de inicio de su próximo sangrado.

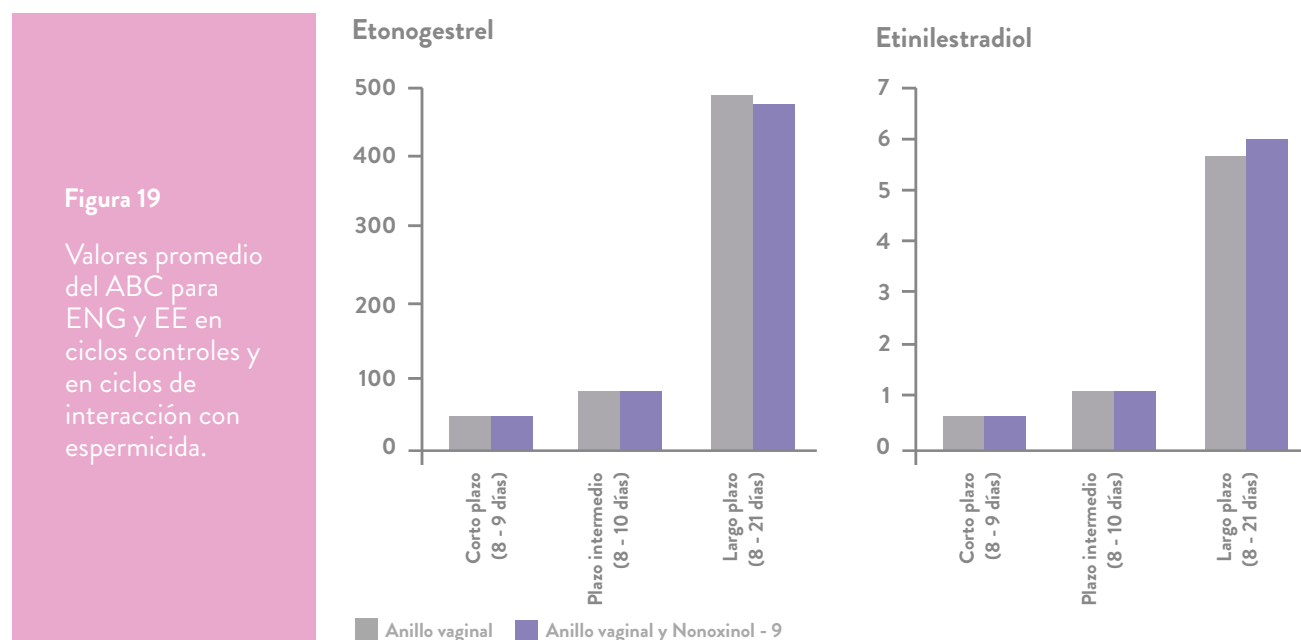
Sin embargo mientras más corto sea el período libre de anillo, hay una mayor probabilidad de perder el sangrado por privación y en cambio experimentar sangrado disruptivo o manchado durante su próximo ciclo de uso del anillo.

¿Interfiere el uso de cremas espermicidas con Esmartia®?

La eficacia de Esmartia® no se ve afectada por el uso de espermicidas administrados por vía vaginal; el espermicida no interactúa de ninguna manera con el sistema de liberación vaginal.⁽²⁰⁾

Esto ha sido demostrado en un estudio, con asignaciones al azar en 12 mujeres. Las mujeres usaron un anillo vaginal durante 2 ciclos: un ciclo control (anillo vaginal solo) seguido por un ciclo de interacción, en el que se administró por vía vaginal un espermicida (nonoxinol-9, 4%) en el día 8 del ciclo. Los niveles séricos de EE y ENG fueron medidos en ambos ciclos y el área bajo la curva fue calculada. Los datos fueron analizados en tres intervalos de tiempo, con el objetivo de pesquisar cualquier efecto a corto plazo, intermedio o prolongado del espermicida sobre la liberación de hormonas.

Como se muestra en la figura, los valores promedio del área bajo la curva fueron similares tanto en el ciclo control como en el ciclo de interacción, para ambas hormonas. Esto se mantuvo casi 2 semanas después de la aplicación del espermicida (días 8-21). Es poco probable que los espermicidas afecten la tolerabilidad o eficacia de Esmartia®.



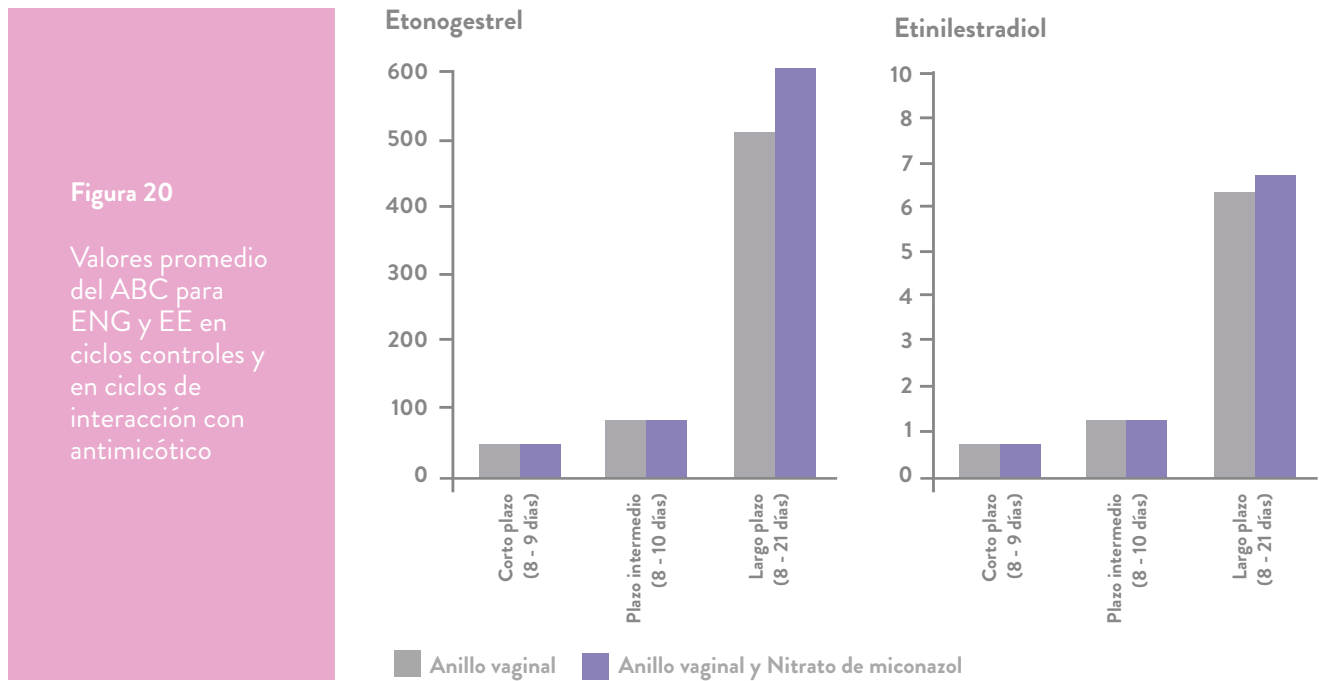
¿Se ve afectado Esmartia® por el uso de cremas antifúngicas?

La eficacia de Esmartia® no se ve afectada por el uso por vía vaginal de nitrato de miconazol (agente antimicótico comúnmente utilizado para el tratamiento de infecciones vaginales por hongos).⁽²⁰⁾

Un estudio investigó el efecto de una dosis única de un antimicótico vaginal ampliamente utilizado en conjunto con el uso de un sistema de liberación vaginal anticonceptivo.

El estudio mostró que los niveles séricos de EE y ENG fueron similares tanto para el ciclo control como para el ciclo de interacción (es decir con y sin el tratamiento antimicótico). Las concentraciones medidas por el método del área bajo la curva fueron casi idénticas en el corto y mediano plazo (días 8-9 y 8-10). En el largo plazo (días 8-21), el área bajo la curva mostró un aumento en los niveles de EE y ENG de un 16% y 17% respectivamente. Sin embargo, este incremento no tuvo efecto sobre la tolerabilidad lo que no fue sorpresa ya que los niveles de hormonas nunca fueron mayores a los observados rutinariamente con ACO que contienen 30 ug de EE y 150 ug de desogestrel.

Es poco probable que los antimicóticos influyan en la tolerabilidad de Esmartia®; aún más, dado que los niveles hormonales aumentan en vez de disminuir, la eficacia anticonceptiva de Esmartia® no parece estar comprometida.



¿Se ve afectado Esmartia® por el uso de otros medicamentos como antibióticos?

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otras especialidades medicinales pueden llevar a sangrado disruptivo o a falla del método anticonceptivo. Por ejemplo, el uso de antibióticos orales como las penicilinas o tetraciclinas se ha relacionado con falla anticonceptiva con los ACO. ⁽¹⁰⁾

El mecanismo de este efecto no ha sido esclarecido. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el primer día seguido por 100 mg diarios) por 10 días durante el uso de un anillo vaginal, no afectaron significativamente la farmacocinética del EE y ENG.

No obstante, las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto con amoxicilina y doxiciclina) deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional al uso de Esmartia®, hasta 7 días después a la discontinuación del antibiótico. Si el uso concomitante de drogas es mayor a 3 semanas correspondientes a un ciclo del anillo, el siguiente anillo debe ser puesto (iniciar su uso) inmediatamente después de retirado el anterior, sin un período de descanso libre de anillo.

Otras drogas

Ciertas drogas que afectan el metabolismo hepático de las hormonas liberadas por Esmartia® pueden teóricamente reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Aun cuando la ruta de administración vaginal de Esmartia® implica que el efecto del hígado sobre las hormonas es reducido en comparación con otras drogas de administración oral, los médicos deben recomendar el uso de un método anticonceptivo de barrera adicional en conjunto con Esmartia®, cuando se toman drogas que pueden aumentar el metabolismo hepático de las hormonas sexuales por la inducción de enzimas hepáticas como la isoenzima del citocromo P450.

Las drogas que inducen esta enzima hepática incluyen:

- fenitoina
- fenobarbital
- primidona
- carbamazepina
- rifampicina
- oxcarbenzapina
- topiramato
- felbamato
- ritonavir
- griseofulvina
- hierba de San Juan

Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deben temporalmente usar un método de barrera adicional a Esmartia® o escoger otro método anticonceptivo distinto a los hormonales. Con las drogas inductoras de enzimas microsomales hepáticas, los métodos de barrera deben ser utilizados durante el uso concomitante del medicamento y durante los 28 días posteriores a su discontinuación.

¿Pueden utilizarse tampones conjuntamente durante el uso de Esmartia®?

El uso de tampones al mismo tiempo que Esmartia® no afecta la eficacia del anticonceptivo o la tolerabilidad de Esmartia®.⁽²⁰⁾

No existe razón para suponer que la tolerabilidad de Esmartia® y su eficacia se verán afectadas de ninguna manera por el uso concomitante de tampones. En raras ocasiones Esmartia® puede ser expulsado al momento de remover el tampón.

Datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no tiene efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Esmartia®. Un estudio cruzado aleatorio evaluó el efecto del uso concomitante del tampón en 14 mujeres durante dos ciclos de uso de un anillo vaginal. Los niveles séricos de ENG y EE fueron medidos con y sin tampones puestos en su lugar en conjunto con el anillo vaginal. El uso concomitante del tampón no tuvo efecto sobre las concentraciones séricas de dichas hormonas, y es poco probable que comprometa, de alguna manera, la eficacia de Esmartia®.

¿Puede utilizarse Esmartia® durante el embarazo o lactancia?

Esmartia® no debe ser utilizado durante el embarazo. En caso de quedar embarazada durante el uso de Esmartia®, este debe ser removido. Estudios epidemiológicos no han revelado casos de defectos al nacimiento (efecto teratogénico) en bebés nacidos de mujeres que utilizaban ACO previo al embarazo, ni tampoco cuando los ACO fueron utilizados durante un embarazo inadvertido.

Sin embargo, no se ha reportado ninguna experiencia sobre los resultados de embarazos expuestos al uso de Esmartia®.⁽¹⁸⁾

La lactancia puede verse influenciada por los estrógenos, ya que estos pueden disminuir la calidad y alterar la cantidad de la leche materna. Debido a esto, el uso de Esmartia® no es recomendado hasta que la madre haya destetado completamente a su bebé. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o sus metabolitos pueden ser excretados por la leche, pero actualmente no existe evidencia que esto tenga efectos adversos sobre la salud del infante.

¿Ganan peso las mujeres con Esmartia®?

En los estudios de eficacia, luego del período de 1 año de tratamiento, el peso corporal de todas las participantes del estudio se incrementó en 0,84 kg, sin embargo, esto es comparable a todas las mujeres, luego de 1 año sin usar anticonceptivos hormonales o bien sin utilizar anticonceptivos en lo absoluto. Aún más, dos estudios recientes que compararon anillos vaginales con un ACO de 30 microgramos de EE y 3 miligramos de drospirenona y con otro ACO de 30 microgramos de EE y 150 microgramos de levonorgestrel, no mostraron diferencias significativas en variaciones de peso corporal entre los grupos de los distintos anticonceptivos.⁽¹³⁾

¿Está bien dejar Esmartia® colocado en su lugar durante tres semanas?

Esmartia® puede con seguridad (sin riesgo) ser colocado en su lugar por tres semanas. Debido a que está hecho de un polímero suave no absorbente, Esmartia®, no puede actuar como medio de cultivo para el crecimiento bacteriano y no produce olores desagradables. Además, las hormonas liberadas por Esmartia® aumentan la densidad protectora de las secreciones del cérvix, brindando así una mayor protección contra la infección.⁽¹⁹⁾

¿Cuándo regresan las menstruaciones “reales” después de discontinuar el uso de Esmartia®?

Existe un rápido retorno a la ciclicidad normal y ovulación luego de discontinuar el uso de Esmartia®. Esto da a la mujer la confianza de poder controlar su propia fertilidad eficazmente.

En los estudios de eficacia a gran escala, Mulders y colaboradores realizaron un segundo estudio para evaluar el regreso de las mujeres a la ovulación normal luego de la remoción del anillo vaginal. Quince mujeres usaron el anillo por dos ciclos, y el diámetro folicular y los niveles hormonales fueron medidos luego de la remoción del anillo después del segundo ciclo.⁽²⁰⁾

Los niveles de FSH alcanzaron su pick después de tres días de haber removido el anillo, después de 17 días apareció el pick de LH, acompañado por un alza de estradiol y una segunda alza de FSH. El tamaño folicular también comenzó a aumentar tres días después de la remoción del anillo, alcanzando 18 mm (tamaño adecuado para la ovulación). El tiempo promedio a la ovulación luego de la remoción del anillo fue de 19 días (con un rango de 13->28 días), dado que una mujer no ovuló en el período siguiente de 28 días.

Este estudio también mostró que el tejido endometrial regresó a su espesor normal luego de la remoción del anillo. El engrosamiento del recubrimiento uterino aumentó desde 2 mm durante el uso del anillo a 10 mm al momento del pick de LH en la mitad del ciclo, cercano al día 17 luego de la remoción del anillo. Los resultados de este estudio muestran que luego de la remoción del Esmartia®, las mujeres vuelven rápidamente a su ciclicidad normal

4 CONCLUSIONES

Esmartia® fue desarrollado para ofrecer a las mujeres un método anticonceptivo, cómodo, de buena aceptación y altamente eficaz. Décadas de investigación y desarrollo han producido hormonas estrogénicas y progestágenos altamente eficaces y bien toleradas.

Esmartia® combina dos de estas hormonas, EE y ENG, en una formulación nueva de liberación controlada, un sistema único de liberación vaginal, diseñada para permitir la entrega de dosis ultra bajas a través de la pared vaginal. Esta entrega vaginal continua de esteroides de Esmartia® evita altos picos de concentración y fluctuaciones diarias, al igual que evade el tracto gastrointestinal y de este modo impide el efecto del primer paso hepático.

Para la usuaria, Esmartia® evita la administración diaria, pero aun así le permite un completo control de su propio método anticonceptivo.⁽¹⁷⁾⁽¹⁴⁾

La experiencia clínica muestra que Esmartia® es un método anticonceptivo con un excelente control de ciclo y que es bien tolerado. Aún más, el uso de Esmartia® se asocia con un alto nivel de aceptabilidad y satisfacción por parte de la usuaria y de sus parejas.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Esmartia®:

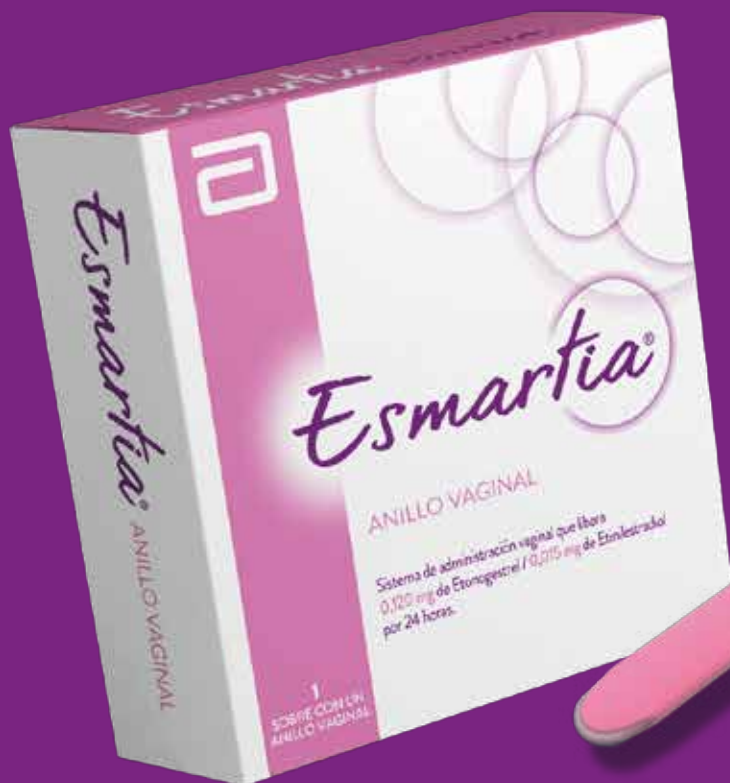
- Libera a la usuaria de la toma diaria.
- Tiene una excelente eficacia anticonceptiva.
- No requiere cadena de frío.
- Provee un adecuado control de ciclo; mejor que con algunos ACO.
- Es un método anticonceptivo potente, predecible y seguro.
- Se asocia con un alto nivel de aceptación de la usuaria y su pareja.
- Se asocia con un alto nivel de satisfacción por parte de la usuaria.
- Tiene una baja incidencia de efectos adversos.
- No presenta metabolismo por primer paso hepático.
- No hay interferencias con la absorción gastrointestinal.
- Posibilita una liberación continua y constante de la medicación.
- Permite una absorción rápida y completa de las hormonas ofreciendo una gran superficie absorptiva.
- Comodidad, ya que no se percibe la presencia del anillo.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Mishell DR et al. Contraception by means of a silastic vaginal ring impregnated with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 100-107
2. Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M et al. Efficacy, bleeding patterns and side effects of a 1-year contraceptive vaginal ring. *Contraception* 1999; 59: 311-18
3. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 585-93.
4. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinetics* 2000; 39: 233-42
5. Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30mg ethinylestradiol and 150mg levonorgestrel: a randomized trial. *Human Reproduction* 2005; 20: 557-562.
6. Oddens BJ, Arnolds HT, Van Maris MG et al. The dynamics of oral contraceptive use in The Netherlands 1990-1993. *Adv Contracept* 1994; 10: 167-74
7. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469-75
8. Bjarnadóttir RI, Tuppurainen M and Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 389-395.
9. Baker, Ahrendt. Comparison of efficacy and tolerability with NuvaRing® and YasminBerthold Akzidenz Grotesk: a one-year randomized study. 2005 Poster presented at ACOG.
10. Weaver K and Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999; 59: 71-8.
11. Mulders TMT, Dieben TOM, Bennink HJT. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 2002; 17: 2594-9.
12. Silverberg KM et al. Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Fertil Steril*. 1991; 56: 296-300.
13. Van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168-174.
14. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives – findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71: 1340-2
15. Massai et al. The combined contraceptive vaginal ring and bone mineral density in healthy pre- menopausal women. *Hum Repr Advance Access* 2005.
16. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323: 1375-81
17. Algorta J y col. (2017) Pharmacokinetic bioequivalence, safety and acceptability of Ornibel®, a new polymer composition contraceptive vaginal ring (etonogestrel/ethinylestradiol 11.00/3.474mg) compared with Nuvaring® (etonogestrel/ ethinylestradiol 11.7/2.7 mg), *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 22:6, 429-438, DOI: 10.1080/13625187.2017.1413179
18. Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M, et al. Effect of different insertion regimens on side effects with a combination contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 1997; 56: 233-239.
19. Regidor P. et al. Bacterial adhesion in a new generation contraceptive vaginal ring. *ESC Congress Mayo 10, 2018*
20. Folleto del producto Esmartia®
21. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinetics*. 2000; 39: 233-242.

Esmartia®

0,120 mg de Etonogestrel / 0,015 mg de Etinilestradiol



CHETOT190584