



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de color lila contiene:

Drosiprenona	3,000 mg
Etinilestradiol	0,030 mg
Levomefolato de calcio	0,451 mg

Excipientes: Croscarmellosa sódica, povidona, copolímero amino metacrilato, ascorbato de calcio, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, copolímero polivinilalcohol - macrogol, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, dióxido de titanio, colorante FD y C azul N° 2 laca aluminica, colorante FD y C rojo N° 27 laca aluminica.

Cada comprimido recubierto de color blanco contiene:

Levomefolato de calcio 0,451 mg

Excipientes: Croscarmellosa sódica, copolímero amino metacrilato, ascorbato de calcio, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, copolímero polivinilalcohol - macrogol, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, dióxido de titanio.

Cada portablister contiene 28 comprimidos recubiertos, en el siguiente orden:

21 comprimidos recubiertos de color lila con hormonas y folato.

7 comprimidos recubiertos de color blanco sin hormonas, solo con folato.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Anticonceptivo.

FARMACOLOGIA:

La asociación de drosiprenona y etinilestradiol actúa mediante la supresión de las gonadotropinas. Aunque el mecanismo principal de esta acción es la inhibición de la ovulación, también ocurren otras alteraciones que incluyen cambios en el mucus cervical (lo cual aumenta la dificultad del esperma para entrar en el útero) y cambios en el endometrio (lo cual reduce la probabilidad de implantación).

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIONES	
SUBSEPTO, REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
21 SEP 2012	
N° Reg.:	24-310015/11
N° Registro:	1-17-1557/12
Firma Profesional:	





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los estudios preclínicos en animales e in vitro han demostrado que la drospirenona no tiene actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoidea y antiglucocorticoidea. Los estudios preclínicos en animales también han demostrado que la drospirenona tiene actividad antiandrogénica.

Suplementación de folato:

Los estudios han demostrado que la administración de folato durante el período periconcepcional reduce la ocurrencia de defectos del tubo neural (DTNs), un grupo común y heterogéneo de malformaciones congénitas que ocurre en los estados tempranos del embarazo. No se conocen completamente las causas de los DTNs, pero se piensa que éstas incluyen factores genéticos y ambientales. De los distintos factores ambientales asociados con los DTNs, el estatus de folato maternal durante el período periconcepcional juega un papel principal.

La combinación de un anticonceptivo oral con un folato, como L-5-metil-tetrahydrofolato en la forma de levomefolato de calcio (sal cálcica de L-5-metil-THF), ofrece una alternativa que complementa las políticas de suplementación de folato. El L-5-metil-THF y el ácido fólico contribuyen a la mejora del estatus de folato. Los datos indican que dosis equimolares de levomefolato de calcio y ácido fólico son equivalentemente eficaces para incrementar los niveles de folato en el plasma y en los glóbulos rojos en las mujeres en edad fértil.

FARMACOCINETICA:

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona es del 76%. La biodisponibilidad absoluta del etinilestradiol es de aproximadamente un 40%, como resultado de la conjugación pre sistémica y el metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas de drospirenona y etinilestradiol son alcanzadas dentro de 1 a 3 horas después de la administración oral.

La farmacocinética de la drospirenona es proporcional a la dosis después de la administración de una dosis única que fluctúa entre 1-10 mg. Luego de la administración diaria de la asociación, las concentraciones de drospirenona al estado estacionario fueron observadas después de 10 días. Para el etinilestradiol, las condiciones al estado estacionario son alcanzadas durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento.

La velocidad de absorción de la drospirenona y etinilestradiol después de la administración única de dos comprimidos de la asociación fue más lenta bajo condiciones de alimentación,





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Deplo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con una reducción de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 40% para ambos componentes, sin embargo, la magnitud de la absorción de la drospirenona permanecié inalterada. Por el contrario, la magnitud de la absorción del etinilestradiol fue reducida en aproximadamente un 20% bajo condiciones de alimentación.

El levomefolato de calcio es estructuralmente idéntico al L-5-metiltetrahidrofolato (L-5-metil-THF), un metabolito de la vitamina B₉. Se alcanzan concentraciones basales promedio de aproximadamente 15 nmol/L en poblaciones sin fortificación alimenticia de folato, bajo condiciones nutricionales normales. El levomefolato de calcio administrado oralmente se absorbe y es incorporado en el pool de folato corporal. Las concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 50 nmol/L por sobre el valor basal son alcanzadas dentro de 0,5 - 1,5 horas, después de la administración oral única de 0,451 mg de levomefolato de calcio.

Las condiciones de estado de equilibrio para el folato total en el plasma, después de la ingesta de 0,451 mg de levomefolato de calcio, son alcanzadas después de aproximadamente 8 - 16 semanas, dependiendo de los niveles basales. El estado de equilibrio en los glóbulos rojos se alcanza en formas retardada debido al periodo de vida prolongado de los glóbulos rojos de aproximadamente 120 días.

Distribución: Los niveles plasmáticos de la drospirenona y etinilestradiol declinan en forma bi-fásica. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de aproximadamente 4 L/kg y el de etinilestradiol aproximadamente 4-5 L/kg.

La drospirenona no se une a la globulina que enlaza hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina que enlaza corticosteroides (CBG), pero se une en un 97% a otras proteínas plasmáticas. Se ha reportado que el etinilestradiol se une altamente, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente 98,5%) e induce un aumento de las concentraciones plasmáticas de SHBG y CBG. Los efectos inducidos por el etinilestradiol sobre SHBG y CBG no fueron afectados por la variación de la dosis de drospirenona en el rango de 2 a 3 mg.

Se ha reportado una cinética bi-fásica para los folatos, con un pool de recambio rápido y lento. El pool de recambio rápido probablemente refleja que el folato absorbido recientemente es consistente con la vida media terminal de aproximadamente 4 - 5 horas después de la administración oral única de 0,451 mg de levomefolato de calcio. El pool de recambio lento refleja que el recambio de folato poliglutamato tiene un tiempo de residencia media mayor o equivalente a 100 días.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
FEMELLE FOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metabolismo: Los dos metabolitos principales de la drospirenona encontrados en el plasma humano son la forma ácida de la drospirenona generada por la apertura del anillo lactona y la 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato. Se demostró que estos metabolitos no son farmacológicamente activos. En estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, la drospirenona fue metabolizada sólo en un grado menor, principalmente por el citocromo P450 3^a4 (CYP3A4).

Se ha reportado que el etinilestradiol está sujeto a una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El metabolismo ocurre principalmente por hidroxilación aromática, no obstante, se forman una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Éstos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucuronido y sulfato. El sistema CYP3A4 en el hígado es el responsable de la 2-hidroxilación, la cual es la reacción oxidativa principal. El metabolito 2-hidroxi es adicionalmente transformado por metilación y glucuronidación, previo a la excreción urinaria y fecal.

El L-5-metil-THF es la forma de transporte de folato predominante en la sangre, bajo condiciones fisiológicas y durante la administración de levomefolato de calcio y ácido fólico.

Excreción: Los niveles plasmáticos de la drospirenona son caracterizados por una vida media de fase de disposición terminal de aproximadamente 30 horas después de regímenes de dosis única y múltiples. La excreción de la drospirenona fue cercanamente completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron levemente más altas en las heces comparado con la orina. La drospirenona fue extensamente metabolizada y sólo cantidades trazas de droga inalterada fueron excretadas en la orina y heces. Se observaron al menos 20 metabolitos diferentes en la orina y heces. Aproximadamente 38-47% de los metabolitos en la orina fueron glucuronido y sulfato conjugados. En las heces, aproximadamente 17-20% de los metabolitos fueron excretados como glucuronidos y sulfatos.

Se ha reportado que la vida media de fase de disposición terminal del etinilestradiol es de aproximadamente 24 horas. El etinilestradiol no es excretado inalterado. El etinilestradiol es excretado en la orina y heces como conjugados glucuronido y sulfato. Este fármaco sufre circulación enterohepática.

El L-5-metil-THF es eliminado por excreción urinaria de los folatos intactos y productos catabólicos, así como por excreción fecal a través de un proceso de cinética bifásica.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDICACIONES:

Anticonceptivo oral.

Tratamiento indicado en mujeres que eligen el uso de un anticonceptivo oral como método de anticoncepción, para aumentar los niveles de folato con el propósito de reducir el riesgo de un defecto del tubo neural en un embarazo concebido mientras están tomando este medicamento o poco después de suspenderlo.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Para alcanzar la máxima eficacia anticonceptiva, se deben seguir exactamente las instrucciones de administración, tomando los comprimidos a intervalos que no excedan las 24 horas.

El esquema de administración es el siguiente:

Se debe administrar 1 comprimido al día, todos los días a la misma hora, durante 28 días consecutivos y sin omitir ninguna dosis.

Se debe iniciar el tratamiento con 1 comprimido de color lila al día durante los primeros 21 días consecutivos, comenzando el primer día del período menstrual y luego, continuar con 1 comprimido de color blanco al día durante los últimos 7 días (días del ciclo menstrual 22 a 28), sin dejar intervalos entre ellos. Es muy importante respetar el orden, tomando siempre en primer lugar los comprimidos de color lila y, una vez finalizados éstos, los comprimidos de color blanco.

Para continuar el tratamiento, se debe iniciar un nuevo envase con la administración del primer comprimido de color lila, al día siguiente de la administración del último comprimido de color blanco.

Con el esquema propuesto, se debe administrar todos los días (sin descanso) 1 comprimido, por el tiempo que se desee mantener la anticoncepción.

Los comprimidos se deben tomar todos los días a la misma hora, preferentemente después de la última comida o antes de acostarse.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Deplo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Este medicamento no debe ser considerado eficaz como anticonceptivo hasta que hayan transcurrido los primeros 7 días consecutivos de la administración del producto. Se debe instruir a la paciente que use un método adicional de control de la natalidad de tipo hormonal o mecánico (preservativo, espermicida o diafragma) durante los primeros 7 días del primer ciclo de administración de los comprimidos. La posibilidad de ovulación y concepción previo al inicio de la administración del medicamento debe ser considerada.

La paciente debe comenzar su siguiente y todos los regímenes de 28 días subsiguientes de este medicamento el mismo día de la semana que ella comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo esquema de dosificación. Se deben comenzar a tomar los comprimidos de color lila al día siguiente después de la administración del último comprimido de color blanco, independientemente si ha ocurrido o no un período menstrual o si éste aún está en progreso. Cada vez que un período subsiguiente sea comenzado tardíamente, es decir, posteriormente al día siguiente de administración del último comprimido blanco, la paciente debe usar otro método de anticoncepción hasta que ella haya tomado un comprimido lila diario durante 7 días consecutivos.

Al cambiar desde otro anticonceptivo oral, la asociación de drospirenona, etinilestradiol y levomefolato de calcio se debe comenzar a tomar el mismo día en que el nuevo envase del anticonceptivo oral previo debería haber sido iniciado.

El sangramiento por privación usualmente ocurre dentro de los 3 días siguientes a la administración del último comprimido de color lila. Si ocurre un sangramiento leve entre períodos (goteo) o un sangramiento irregular mientras se está usando esta terapia, la paciente debe continuar tomando este anticonceptivo de acuerdo a las instrucciones. Se debe advertir a la paciente que este tipo de sangramiento es usualmente transitorio y sin importancia, sin embargo, si el sangramiento es persistente o prolongado, se debe consultar al médico.

Aunque la ocurrencia de embarazo es poco probable si este anticonceptivo se toma de acuerdo a las instrucciones, si no se produce el sangramiento por privación, la posibilidad de embarazo debe ser considerada.

Si la paciente no cumple el esquema de dosificación prescrito (si ha olvidado uno o más comprimidos de color lila o si ha comenzado a tomar éstos en un día posterior al indicado), la probabilidad de embarazo debe ser considerada ante la primera omisión del período menstrual, debiéndose tomar las medidas de diagnóstico apropiadas antes de que el medicamento sea reanudado.

FOLLETO DE INFORMACION

AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

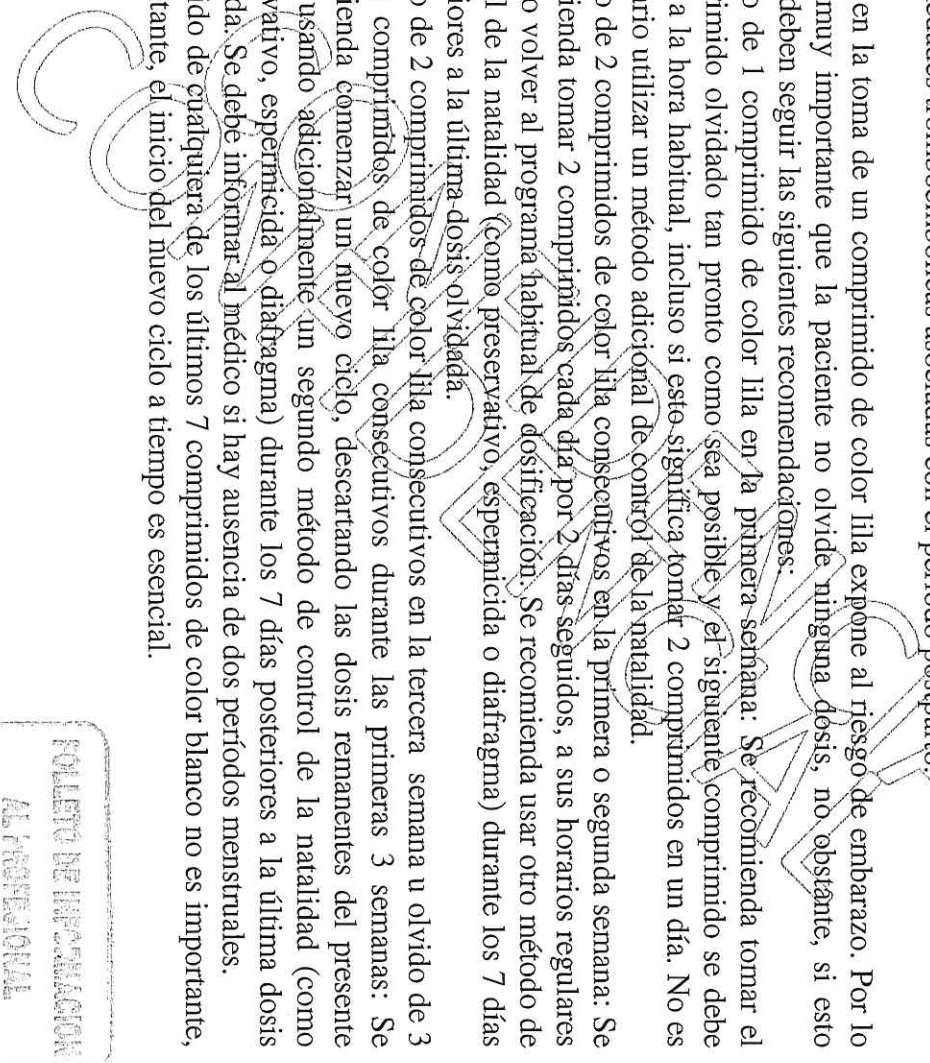
Si la paciente ha cumplido el régimen prescrito y deja de experimentar dos períodos menstruales consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar el régimen anticonceptivo.

El riesgo de embarazo aumenta con cada comprimido de color lila olvidado. Si ocurre un sangramiento irregular después del olvido de los comprimidos, éste usualmente será transitorio y sin consecuencias. Si la paciente olvida uno o más comprimidos de color blanco, ella aún estará protegida contra el embarazo, siempre y cuando comience a tomar otra vez los comprimidos de color lila durante el día apropiado.

En madres que no estén amamantando, se puede iniciar la administración de este anticonceptivo 4 semanas después del parto. Cuando los comprimidos son administrados en el período postparto inmediato, se debe considerar que puede existir un aumento del riesgo de enfermedades tromboembólicas asociadas con el período postparto.

El olvido en la toma de un comprimido de color lila expone al riesgo de embarazo. Por lo tanto, es muy importante que la paciente no olvide ninguna dosis, no obstante, si esto ocurre se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Olvido de 1 comprimido de color lila en la primera semana: Se recomienda tomar el comprimido olvidado tan pronto como sea posible y el siguiente comprimido se debe tomar a la hora habitual, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos en un día. No es necesario utilizar un método adicional de control de la natalidad.
- Olvido de 2 comprimidos de color lila consecutivos en la primera o segunda semana: Se recomienda tomar 2 comprimidos cada día por 2 días seguidos, a sus horarios regulares y luego volver al programa habitual de dosificación. Se recomienda usar otro método de control de la natalidad (como preservativo, espermicida o diafragma) durante los 7 días posteriores a la última dosis olvidada.
- Olvido de 2 comprimidos de color lila consecutivos en la tercera semana u olvido de 3 ó más comprimidos de color lila consecutivos durante las primeras 3 semanas: Se recomienda comenzar un nuevo ciclo, descartando las dosis remanentes del presente ciclo, usando adicionalmente un segundo método de control de la natalidad (como preservativo, espermicida o diafragma) durante los 7 días posteriores a la última dosis olvidada. Se debe informar al médico si hay ausencia de dos períodos menstruales.
- El olvido de cualquiera de los últimos 7 comprimidos de color blanco no es importante, no obstante, el inicio del nuevo ciclo a tiempo es esencial.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Suplementación de folato:

Se recomienda que las mujeres en edad fértil consuman un suplemento de ácido fólico en una dosis de al menos 0,4 mg (400 mcg) diarios (equivalentes a 451 mcg de levomefolato de calcio).

Se debe considerar cualquier otra suplementación de folato que la mujer pudiese estar tomando antes de prescribir este anticonceptivo fortificado con folato.

Se debe asegurar que la suplementación de folato sea mantenida si la mujer suspende el uso de este anticonceptivo debido al diagnóstico de embarazo.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Insuficiencia renal.
- Disfunción hepática.
- Insuficiencia adrenal.
- Tromboflebitis, trombosis o trastornos tromboembólicos, activos o antecedentes.
- Enfermedad cerebrovascular, activa o antecedentes.
- Enfermedad arterio-coronaria, activa o antecedentes.
- Insuficiencia cardíaca.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mamas.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio o neoplasia estrógeno-dependiente.
- Sangramiento uterino anormal o de origen desconocido.
- Ictericia colestática del embarazo o ictericia con el uso previo de anticonceptivos orales.
- Tumor hepático (benigno o maligno) o antecedentes de esta enfermedad.
- Enfermedad hepática colestática, activa.
- Diagnóstico o sospecha de embarazo.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la drospirenona, etinilestradiol, otras hormonas, levomefolato de calcio o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Si se manifiestan las siguientes situaciones clínicas se debe discontinuar inmediatamente este medicamento:
 - Aparición o exacerbación de dolores de cabeza de tipo migrañoso o de dolores de cabeza más frecuentes y de una intensidad no habitual.
 - Alteraciones repentinas de la visión, auditivas o de la elocución u otras alteraciones de la percepción.
 - Primeros signos de fenómenos tromboembólicos.
 - Al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada o durante una inmovilización, por ej., después de un accidente o una operación.
 - Aumento significativo de la presión sanguínea.
 - Desarrollo de ictericia, hepatitis o prurito generalizado.
 - Dolor epigástrico intenso o aumento de tamaño del hígado.
 - Aumento de las crisis epilépticas.
 - Embarazo o sospecha de embarazo.
 - Antes de comenzar a tomar anticonceptivos orales combinados, debe realizarse una historia clínica completa, así como un examen médico general y ginecológico para detectar afecciones que requieran tratamiento, factores de riesgo y para poder descartar un posible embarazo.
 - Se recomienda realizar un examen de control aproximadamente cada 6 meses a 1 año durante la administración de un anticonceptivo oral, con el objeto de re-evaluar las contraindicaciones (por ej., un episodio isquémico transitorio) y los factores de riesgo (por ej., trombosis venosa y arterial en la anamnesis familiar), debido a que éstos pueden aparecer tempranamente durante el tratamiento.
 - La administración de los anticonceptivos hormonales involucra un aumento del riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales, algunas veces graves, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular. Sin embargo, la incidencia de estas complicaciones es definitivamente menor durante la administración de un anticonceptivo oral que durante el embarazo.
 - Antes de comenzar a tomar anticonceptivos orales es necesario considerar cuidadosamente los factores de riesgo y las contraindicaciones relacionadas con las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales.
- Durante la evaluación de la relación riesgo-beneficio y de las complicaciones vasculares, debe considerarse que el riesgo de trombosis relacionado con una enfermedad existente puede ser reducido mediante el tratamiento adecuado de esta



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

enfermedad y que, por otra parte, el embarazo involucra un riesgo de trombosis más alto que la administración de un anticonceptivo oral.

El riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales puede aumentar en caso de:

- Edad avanzada.
- Tabaquismo: El riesgo aumenta mucho más en caso de edad avanzada y tabaquismo importante, especialmente respecto a las complicaciones arteriales. Por lo tanto, las mujeres que toman anticonceptivos orales no deben fumar, particularmente si tienen más de 35 años de edad o si presentan simultáneamente otros factores de riesgo arterial.
- Anamnesis familiar positiva (enfermedad tromboembólica venosa o arterial de un pariente cercano): En caso de sospecha de predisposición hereditaria, es necesario consultar a un especialista antes de comenzar la terapia con un anticonceptivo oral.
- Sobre peso, de acuerdo a la siguiente definición: Índice de masa corporal > 30 , correspondiente al peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en m (kg/m^2).
- Alteraciones del metabolismo lipídico (dislipidemia).
- Hipertensión arterial, en particular, la hipertensión difícil de manejar.
- Valvulopatías.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, intervenciones quirúrgicas importantes, intervenciones quirúrgicas de las piernas o accidentes graves. En tales casos, la administración del anticonceptivo oral debe ser interrumpida (al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada). La terapia se puede reanudar sólo 2 semanas después de la recuperación de la movilidad total.
- En presencia de los factores de riesgo correspondientes, está indicado un examen completo de los parámetros fisiológicos de la coagulación.
- En caso de que se manifiesten sangramientos vaginales anormales, persistentes o recurrentes, se debe excluir un eventual origen maligno a través de las mediciones diagnósticas adecuadas.
- Los anticonceptivos orales pueden aumentar la posibilidad de hemorragia de los tejidos gingivales, hiperplasia gingival u osteitis alveolar local (alvéolo seco).
- Se debe informar al médico si se dejan de producir dos períodos menstruales consecutivos.
- Se debe comunicar al médico que se están tomando anticonceptivos orales antes de someterse a exámenes de laboratorio, ya que éstos pueden alterar algunos análisis de sangre.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Deplo, Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- El consumo de tabaco durante la terapia anticonceptiva aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, especialmente en mujeres que fuman en exceso o en aquellas que tienen más de 35 años de edad.
- Si ocurren vómitos o diarrea, ya sea durante o poco tiempo después de tomar el anticonceptivo oral, puede disminuir la eficacia del anovulatorio. En este caso, se debe emplear un método adicional de anticoncepción de tipo no-hormonal durante el ciclo correspondiente.
- Se recomienda utilizar un método adicional de control de la natalidad por al menos los primeros 7 días durante el primer ciclo de administración de este medicamento. Algunos médicos recomiendan que este método adicional de prevención del embarazo sea utilizado durante las primeras 3 semanas del primer ciclo para asegurar una mejor protección.
- Se debe tener presente que los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂.
- Embarazo: Se debe informar a las pacientes en edad de procrear que la administración de este medicamento debe ser interrumpida y que se debe consultar a un médico en caso de diagnóstico o sospecha de embarazo.
- Lactancia: No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia, ya que los anticonceptivos orales a base de estrógenos y progestágenos pueden disminuir la calidad y la cantidad de la leche materna. Además, la drosiprenona y etinilestradiol se distribuyen en la leche materna, lo cual puede provocar efectos adversos en el lactante.
- Adolescentes: Puede ser necesario un cuidadoso asesoramiento para aumentar el grado de cumplimiento de la terapia.
- Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:
 - Antecedentes familiares de cáncer de mamas y enfermedad mamaria benigna: Aunque los estudios no han probado fehacientemente que el uso de anticonceptivos orales provoque un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad mamaria en este tipo de pacientes, se debe tener precaución y se deben realizar monitoreos más frecuentes para detectar potenciales problemas.
 - Diabetes mellitus: El uso de anticonceptivos orales puede disminuir levemente la tolerancia a la glucosa, aumentar levemente la liberación de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o producir un efecto adverso leve sobre el perfil colesterol-lipoproteína. En algunos casos, puede ser necesario un cambio en la dosis del agente hipoglucemiante o un aumento de la frecuencia de monitoreo de la glucosa plasmática o del perfil lipídico. Si los efectos metabólicos no pueden ser controlados, la terapia debe ser discontinuada.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y mayores de 35 años de edad o en cualquier paciente que tenga complicaciones de la diabetes, ya que aumenta el riesgo potencial de desarrollar una trombosis. Las pacientes menores de 35 años de edad que sufren diabetes mellitus tienen un riesgo mínimo de manifestar efectos adversos después de usar anticonceptivos orales y usualmente no necesitan un ajuste de su dosis de insulina. Ellas pueden requerir un monitoreo más frecuente del perfil colesterol-lipoproteína y de la concentración plasmática de glucosa.

- Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de esta enfermedad, especialmente cuando se desarrollan cálculos biliares: Los estrógenos pueden cambiar la composición de la bilis y pueden provocar un aumento de la saturación de colesterol, lo cual puede acelerar moderadamente el desarrollo de cálculos de la vesícula durante los 2 primeros años de uso en individuos predispuestos. El riesgo total es bajo y se piensa que su importancia clínica es mínima, sin embargo, se recomienda tener precaución al usar anticonceptivos orales en este tipo de pacientes.
- Disfunción hepática: El metabolismo de los estrógenos puede ser afectado, por lo tanto, los anticonceptivos orales deben ser discontinuados y debe ser iniciado un método de anticoncepción no-hormonal. La administración del anticonceptivo oral puede ser reanudada después de que los tests de función hepática retornen a la normalidad.
- Hipertensión: Se ha reportado que los anticonceptivos orales monofásicos a dosis bajas elevan la presión arterial en algunas mujeres normotensas consideradas de alto riesgo y que además, elevan la presión arterial en mujeres hipertensas. El uso de anticonceptivos multifásicos a dosis-bajas puede ser una elección apropiada para este tipo de pacientes.
- Hiperkalemia o niveles plasmáticos elevados de potasio: La drospirenona posee actividad antimineralocorticoidea, lo cual puede aumentar la probabilidad potencial de producir hiperkalemia en pacientes de alto riesgo.
- Cirugía mayor: Aunque es controversial, se ha sugerido que el uso concomitante de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de tromboembolismo postoperatorio en mujeres predispuestas, especialmente para las fumadoras de tabaco y para aquellas mujeres con antecedentes de tromboembolismo. Si es posible, se recomienda que los anticonceptivos orales sean discontinuados al menos 4 semanas antes y por 2 semanas después de un período de inmovilización prolongado o de una cirugía electiva mayor programada. Si no es posible, se debe considerar una terapia profiláctica de una dosis baja de heparina, en forma previa a la cirugía.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Ictericia obstructiva o antecedentes de ictericia durante el embarazo: Los estrógenos pueden aumentar el riesgo de recidivas.
- Depresión mental, activa o antecedentes: La depresión mental puede agravarse, sin embargo, se considera que los anticonceptivos a dosis bajas tienen un efecto mínimo sobre la depresión mental. La terapia anticonceptiva debe ser discontinuada si ocurre una depresión significativa, especialmente en mujeres con antecedentes de depresión.
- Dolores de cabeza de tipo migrañoso: Debido a que los dolores de cabeza de tipo migrañoso han sido asociados con un aumento del riesgo de ataque o accidente cerebrovascular, la terapia debería ser discontinuada si los dolores de cabeza de tipo migrañoso son recurrentes, persistentes o más severos con el uso de anticonceptivos orales, especialmente en aquellos individuos que presentan una predisposición para desarrollar una trombosis.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), diuréticos ahorradores de potasio o heparina: El uso concurrente de estos medicamentos puede aumentar los niveles séricos de potasio debido a la actividad antimineralocorticoidea de la drospirenona. Las mujeres que reciben un tratamiento diario a largo plazo con estos medicamentos deben chequear sus niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento.
- Paracetamol: Los anticonceptivos orales pueden inducir la conjugación del paracetamol, lo cual produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de paracetamol. El uso concurrente de paracetamol con anticonceptivos orales puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la conjugación.
- Ácido ascórbico: El uso simultáneo de ácido ascórbico con anticonceptivos orales puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la conjugación.
- Atorvastatina: La coadministración con etinilestradiol produjo un aumento de un 20% del AUC de etinilestradiol.
- Ampicilina, griseofulvina o tetraciclina: Se han reportado raramente casos de disminución de la eficacia anticonceptiva oral en mujeres que tomaban ampicilina,



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

griseofulvina o tetraciclina, los que han resultado en un embarazo no planeado. Aunque la evidencia de interacciones es muy escasa, las pacientes, especialmente las usuarias de terapia a largo plazo de antibióticos, deben ser advertidas de esta información y se les debe dar la opción de usar un método de anticoncepción alternativo o adicional mientras toman cualquiera de estos antibióticos.

- Clofibrato, morfina, ácido salicílico o temazepam: El uso simultáneo de anticonceptivos orales puede producir un aumento del clearance de clofibrato, morfina, ácido salicílico y temazepam.
- Ciclosporina, prednisolona o teofilina: El uso concomitante de estos medicamentos con anticonceptivos orales combinados que contienen etinilestradiol puede inhibir el metabolismo de estos medicamentos, lo cual conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, prednisolona y teofilina.
- Carbamazepina, fenobarbital, fenilbutazona, fenitoína, rifampicina o Hypericum perforatum L. (nombre comunes: hierba de San Juan o St. John's Wort): El uso concurrente de estos medicamentos con anticonceptivos orales puede aumentar el metabolismo del etinilestradiol y de algunos progestágenos, lo cual puede conducir a una disminución de la confiabilidad del anticonceptivo y a un aumento de las irregularidades menstruales.
- Tabaco: No se recomienda el uso simultáneo de anticonceptivos orales y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, tromboflebitis y embolia pulmonar. El riesgo aumenta al aumentar el consumo de tabaco y también aumenta con la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años.
- Efectos de los folatos sobre otros medicamentos: Los folatos pueden modificar la farmacocinética y la farmacodinamia de ciertos medicamentos antifolato, por ej., antiepilépticos (tales como fenitoína), metotrexato o pirimetamina, lo que puede llevar a una disminución del efecto farmacológico del medicamento antifolato.
- Efectos de otros medicamentos sobre los folatos: Se ha reportado que varios medicamentos reducen los niveles de folato por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (por ej., metotrexato y sulfasalazina) o por reducción de la absorción de folato (por ej., colestiramina) o por mecanismos desconocidos (por ej., antiepilépticos tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico).





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

REACCIONES ADVERSAS:

Si se presentan las siguientes reacciones adversas, se debe solicitar atención médica inmediatamente:

Incidencia rara: Hemorragia cerebral (fiebre; pérdida de la conciencia repentina); enfermedad de la vesícula biliar; infarto al miocardio (dolor aplastante en el pecho; dificultad para respirar inexplicable); embolia pulmonar (ansiedad; dolor quemante en la parte inferior del abdomen; dolor en el pecho; escalofríos; convulsiones; tos; sensación de calor; sensación de ardor en los labios y lengua; dolor de cabeza; nerviosismo; adormecimiento de los dedos de las manos; dolor en la parte inferior de la espalda, pelvis o estómago; tinito en los oídos); tromboembolismo o trombosis (dolor abdominal repentino, intenso o continuo; hemoptisis; dolor de cabeza intenso o repentino; pérdida repentina de la coordinación; dolor en el pecho, ingle o piernas, especialmente en las pantorrillas; sensación de falta de aire repentina y sin razón aparente; dificultad para hablar repentina; cambios repentinos en la visión; debilidad, adormecimiento o dolor de los brazos y piernas, sin razón aparente), principalmente en mujeres que tienen predisposición o condiciones pre-existentes, especialmente aquellas que fuman tabaco, no obstante, el evento puede ser idiopático; tromboflebitis (color azulado; cambios en el color de la piel; dolor; sensibilidad; hinchazón de los pies o piernas).

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente, especialmente durante los primeros 3 meses de uso del anticonceptivo oral: Cambios en el patrón de sangramiento menstrual o sangramiento intermenstrual, tales como amenorrea (cese completo del sangramiento menstrual por varios meses); sangramiento irregular (sangramiento vaginal entre períodos menstruales regulares); menstruación escasa (sangramiento menstrual muy leve); goteo (sangramiento vaginal leve entre períodos menstruales regulares).
- Incidencia menos frecuente: Dolor de cabeza o migraña (empeoramiento o aumento de la frecuencia); hipertensión (empeoramiento o exacerbación); candidiasis vaginal o vaginitis, esporádica o recurrente (secreción vaginal blanca y espesa, prurito vaginal u otra irritación).
- Incidencia rara: Tumores de las mamas, principalmente en mujeres que tienen una predisposición o condiciones pre-existentes; hiperplasia nodular focal hepática, hepatitis o carcinoma hepatocelular (dolor en el estómago, costado o abdomen; pigmentación amarilla de la piel y ojos) - especialmente en mujeres que tienen una predisposición o condiciones pre-existentes, especialmente aquellas que fuman tabaco;





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL FEMELLE FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

adenomas de las células hepáticas, benignos (hinchazón, dolor o sensibilidad al dolor por presión o contacto en el área abdominal superior); leve empeoramiento de la depresión mental – en condiciones pre-existentes.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Calambres abdominales o distensión; acné, generalmente menos frecuente después de los primeros 3 meses de uso; hinchazón, dolor y aumento de la sensibilidad al dolor por presión o contacto en las mamas; cambios en la erosión y secreción cervical; cambios en la curvatura de la córnea; ictericia colestática; mareos; infertilidad después de la discontinuación; intolerancia a los lentes de contacto; retención de sodio y líquido (hinchazón de los tobillos y de los pies).
- Incidencia menos frecuente: Ganancia o pérdida de vello corporal o facial; cambios en la libido (aumento o disminución del deseo sexual); melasma (ronchas marrones en la piel expuesta), ganancia o pérdida de peso.

Nota: Usualmente el melasma es temporal, pero puede ser permanente. Las mujeres que tienen tez oscura, antecedentes de melasma durante el embarazo o una exposición prolongada a la luz solar son más susceptibles de desarrollar esta condición.

SOBREDOSIS:

Generalmente, no ocurren efectos adversos graves con una sobredosis aguda.

Los efectos clínicos de la sobredosis pueden incluir: sangramiento irregular, náuseas y vómitos.

Por otra parte, no se han informado efectos importantes después de la ingestión de grandes dosis de anticonceptivos orales por parte de niños pequeños.

Una dosis de levomefolato de calcio de 17 mg/día (37 veces más alta que la dosis de levomefolato de calcio presente en esta asociación) fue bien tolerada después del tratamiento a largo plazo de hasta 12 semanas.

En caso de sobredosis, se recomiendan las siguientes medidas terapéuticas:

- Buscar asistencia médica inmediatamente.
- Aplicar medidas de apoyo y sintomáticas para aliviar las náuseas y vómitos.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
FEMELLE FOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Realizar el monitoreo de las concentraciones séricas de potasio y sodio y la búsqueda de evidencia de acidosis metabólica.

PRESENTACION:

Envases con xx portablister. Cada portablister contiene 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos de color lila y 7 comprimidos de color blanco).

ALMACENAMIENTO:

Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

CONFIDENCIAL





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

CONFIDENCIAL

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
FEMELLE FOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

BIBLIOGRAFIA

- Drugs@FDA, Center for Drug Evaluation and Research, FDA Approved Drug Products, Label Information, Safyral (drospirenone / ethinyl estradiol levomefolate calcium tablets and levomefolate calcium tablets), approved on 16/Dec/2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022574s000lbl.pdf
- Micromedex Healthcare Series, Drugdex DrugPoint Summary, Drospirenone/Ethinyl Estradiol, Last Modified: February 20, 2009.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p. 1189-1193, Drospirenone and Ethinyl Estradiol Systemic.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2011, p. 3105-3120, Estrogen-Progestin Combinations.
- "Drugs.com", Drug Information Online, Consumer Information, Drospirenone and Ethinyl Estradiol. <http://www.drugs.com>

