



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

Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de color rosado contiene:

Nomegestrol acetato 2,5 mg

Estradiol (como hemihidrato) 1,5 mg

Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de color blanco contiene:

Excipientes c.s.

Envase con xx portablister. Cada portablister contiene 28 comprimidos recubiertos, en el siguiente orden: 24 comprimidos activos de color rosado + 4 comprimidos inactivos o placebos de color blanco.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Anticonceptivo oral combinado

Código ATC: G03AA14.

FARMACOLOGIA:

El nomegestrol acetato es un progestágeno altamente selectivo, derivado y estructuralmente similar a la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El nomegestrol acetato tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana, presenta una fuerte actividad antigonadotrópica, actividad antiandrógena moderada y carece de actividad estrógena, andrógena, glucocorticoide y mineralocorticoide.

El estrógeno contenido en este medicamento es el 17- β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17- β -estradiol endógeno humano (E2). Este estrógeno difiere del estrógeno etinilestradiol usado en otros anticonceptivos orales combinados (AOC) por la ausencia del grupo etinil en la posición 17 alfa. Durante el uso de nomegestrol/estradiol, los niveles de E2 promedio son comparables a los niveles de E2 durante la fase folicular temprana y la fase lútea tardía del ciclo menstrual.

El efecto anticonceptivo de nomegestrol/estradiol se basa en la interacción de varios factores, de los cuales los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Durante el uso de este medicamento, el nomegestrol acetato es principalmente responsable de la supresión de la ovulación, con el 17- β -estradiol que mejora los efectos supresores del nomegestrol acetato. Después de la discontinuación de nomegestrol/estradiol, se observó un rápido retorno a la ovulación en la mayoría de las mujeres. Los niveles de ácido fólico, una importante vitamina en la fase temprana del embarazo, permanecieron sin cambio durante y después el tratamiento con nomegestrol/estradiol durante 6 ciclos consecutivos, en comparación con la concentración al inicio del tratamiento (basal).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
23 OCT. 2013	
N° Ref:	RF 427619/13
N° Registro:	F-20478/13
Firma Profesional:	casal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FARMACOCINETICA:

Nomegestrol acetato:

Absorción:

El nomegestrol acetato administrado oralmente se absorbe rápidamente. Después de la administración de una dosis única, la concentración plasmática máxima de 7 ng/mL es alcanzada después de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta del nomegestrol acetato después de una dosis única es del 63% y no se altera por la administración concomitante de alimentos.

Distribución:

El nomegestrol acetato se une en una alta proporción a la albúmina sérica (97% al 98%), no obstante, este fármaco no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente promedio de nomegestrol acetato en estado estacionario es de 1645 ± 576 L.

Metabolismo:

El nomegestrol acetato es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El nomegestrol acetato y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. El clearance aparente en estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación:

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. El nomegestrol acetato se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de 4 días. La excreción del nomegestrol acetato es casi completa después de 10 días con cantidades más altas en las heces que en la orina.

Linealidad de la dosis:

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

Estradiol:

Absorción:

Después de la administración oral, el estradiol se absorbe completamente. Éste alcanza su concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) después de aproximadamente 7 horas, según los resultados obtenidos en mujeres postmenopáusicas. Cuando es administrado oralmente, el estradiol es extensamente metabolizado (efecto de primer paso) a estrona sulfato, con

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

cantidades más pequeñas de otros estrógenos conjugados y no conjugados. El consumo de alimentos no afecta la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución:

La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos blanco de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo el 1-2% no se encuentra unido.

Metabolismo:

Los estrógenos exógenos son metabolizados de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes se encuentran en un equilibrio dinámico de interconversión metabólica. Estas transformaciones toman lugar principalmente en el hígado. El estradiol es convertido reversiblemente a estrona y ambos pueden ser convertidos a estriol, el cual es el metabolito urinario principal.

Los estrógenos sufren recirculación enterohepática vía conjugación con sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar de los conjugados en el intestino e hidrólisis en el intestino seguida por la reabsorción. En la mujer postmenopáusica, una porción significativa de los estrógenos circulantes se encuentran como conjugados sulfato, especialmente como estrona sulfato, la cual actúa como un reservorio circulante para la formación de estrógenos más activos.

Eliminación:

El estradiol, estrona y estriol son excretados en la orina junto con los conjugados glucurónido y sulfato. La vida media terminal del estradiol está en el rango de 13 a 20 horas después de la administración oral. Los metabolitos del estradiol tienen una vida media terminal de aproximadamente 1 día.

INDICACIONES:

Anticoncepción oral.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

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

Dosis habitual en adultos: 1 comprimido al día.

Se debe administrar 1 comprimido al día, todos los días a la misma hora, durante 28 días consecutivos y sin omitir ninguna dosis. El ciclo de 28 días de este medicamento consiste en 24 comprimidos activos (preparación hormonal combinada monofásica) y 4

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

comprimidos sin hormonas o comprimidos placebo (inactivos o inertes). Los comprimidos activos e inactivos son de colores diferentes. Es muy importante respetar el orden, tomando siempre en primer lugar los comprimidos de color rosado (activos) y, una vez finalizados éstos, los comprimidos de color blanco (inactivos).

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

Para continuar el tratamiento, se debe iniciar un nuevo envase con la administración del primer comprimido activo (color rosado), al día siguiente de la administración del último comprimido inactivo (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 e independientemente de la presencia o ausencia del sangrado por privación. El sangrado por privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido rosado y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Esquema de administración:

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes):

Los comprimidos se comenzarán a tomar el primer día del ciclo menstrual (es decir, el primer día de sangrado), sin necesidad de tomar medidas anticonceptivas adicionales.

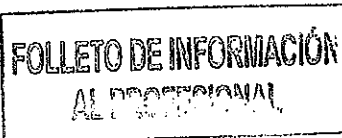
Cambio de un anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico:

La asociación de nomegestrol acetato/estradiol se debe comenzar a tomar preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior.

En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la paciente debería empezar a tomar nomegestrol acetato/estradiol preferiblemente en el día de retiro del anillo vaginal o parche transdérmico, o a más tardar, el día en que estaba programada la siguiente aplicación.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema uterino medicado con hormona:

La paciente puede cambiar cualquier día la minipíldora y la asociación de nomegestrol acetato/estradiol deberá empezarse al día siguiente. Un implante o sistema intrauterino puede extraerse cualquier día y la asociación de nomegestrol acetato/estradiol debe comenzarse en el día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, nomegestrol acetato/estradiol deberá comenzarse en el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se recomienda el uso adicional de un método anticonceptivo de barrera en los primeros 7 días de administración de los comprimidos activos (color rosado).





Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW 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 no hormonal o mecánico (preservativo, espermicida o diafragma) durante los primeros siete 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.

El sangrado por privación usualmente ocurre dentro de los 3 días siguientes a la administración del último comprimido activo (color rosado). 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.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a comprimidos rosados activos olvidados: Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

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

- Se requiere la toma ininterrumpida de “los comprimidos rosados activos” durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuantos más “comprimidos rosados activos” se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos blancos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante siete días.

Día 18 a 24

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

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la usuaria que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

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

Olvido de comprimidos blancos de placebo

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los siguientes casos:

- Antecedentes de hipersensibilidad al nomegestrol acetato, estradiol, otras hormonas o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej., infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial, como p. ej., diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, p. ej., resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia o antecedentes de pancreatitis relacionada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumor hepático (benigno a maligno).
- Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangramiento uterino anormal o de origen desconocido.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años.

- 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: Los estrógenos y progestágenos se distribuyen en la leche materna. No se ha determinado el efecto que esto puede ejercer sobre el lactante, por lo cual se debe considerar la interrupción de la lactancia o del fármaco, tomando en cuenta la importancia de este medicamento para la madre. Se ha observado una disminución de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

cantidad y calidad de la leche materna en madres que han tomado estrógenos durante la lactancia. Por lo tanto, no debe recomendarse el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que deseen dar lactancia materna.

- Disfunción hepática: Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en las pacientes con disfunción hepática. El tratamiento puede ser reanudado una vez que se haya normalizado la función hepática.

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

Se recomienda monitorear regularmente durante el tratamiento la función hepática en mujeres que sufren una enfermedad hepática aguda o crónica o en quienes tienen antecedentes de enfermedad hepática.

- Disfunción renal: Aunque no se dispone de datos en pacientes con disfunción renal es poco probable que esta afección afecte a la eliminación de nomegestrol y estradiol.
- En presencia de alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de nomegestrol acetato/estradiol deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en particular y el médico, conjuntamente con la paciente, decidirán el uso del medicamento.
En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la paciente deberá contactarse con su médico. Entonces el médico, deberá decidir si debe interrumpir el uso de nomegestrol acetato/estradiol.

Trastornos circulatorios

- La administración de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC), incluida la asociación de nomegestrol acetato/estradiol, involucra un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (p. ej. trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) en comparación con su no uso. El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un AOC por primera vez.
- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 al 2% de los casos.

- En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con el aumento del riesgo de tromboembolia arterial (p. ej., infarto al miocardio, ataque isquémico transitorio).
- En las usuarias de AOC la trombosis de otros vasos sanguíneos, como p. ej., en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional. No existe consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso del AOC.
- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".
- El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:
 - Al aumentar la edad.
 - Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
 - Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removilización completa. Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso del AOC por adelantado.
 - Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
- No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:
 - El aumento de la edad.
 - El tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- La dislipoproteinemia.
- La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2).
- La hipertensión.
- La migraña.
- Las cardiopatías valvulares.
- La fibrilación auricular.
- Los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.
- Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.
- Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio.
- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso del AOC (que puede ser prodrómica de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de este medicamento.
- Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años), sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de este medicamento.
- Con el uso de AOC a dosis más altas ($50 \mu\text{g}$ de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β -estradiol.
- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto ($\text{RR} = 1,24$). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso del AOC. Como el cáncer de mama es raro en las

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Otras patologías

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC, sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso del AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración del AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC con dosis bajas (que contienen

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

< 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

- El agravamiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

- Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones y las advertencias. Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto. Se debe advertir a las pacientes de que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

- Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos, trastornos digestivos durante la toma de los comprimidos activos o el uso de medicamentos concomitantes.

- Control del ciclo

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

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

La duración del sangrado de privación en las mujeres que usan nomegestrol acetato/estradiol es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de este medicamento también pueden notar la ausencia de su sangrado de privación, aunque no estaban



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de sangrado de privación varió, durante el 1er al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de sangrado de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron un sangrado de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de sangrado de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de sangrado de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de sangrado de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay sangrado de privación y nomegestrol acetato/estradiol se ha tomado según instrucciones, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si este medicamento no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de sangrado de privación consecutivas, el embarazo deberá ser descartado antes de continuar su uso.

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

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido rosado, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos ("Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"). Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) rosados adicionales de otro envase.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:
Con el uso de AOC no se han observado efectos sobre capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Inductores de las enzimas hepáticas que pueden producir un aumento del metabolismo de las hormonas sexuales, lo que puede reducir su efecto y variar el perfil de sangramiento uterino (p. ej., fenitoína, fenobarbital, primidona, bosetán, carbamazepina, rifampicina e hierba de San Juan y en menor grado oxocarbamazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Asimismo los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (p. ej., ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (p. ej., nevirapina y efavirens) pueden afectar el metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

- Lamotrigina: Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de la lamotrigina.
- Ketoconazol: El ketoconazol aumenta la concentración máxima (85%) y el $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (115%) del nomegestrol acetato.
- Tabaquismo: No se recomienda el uso simultáneo de asociaciones de estrógenos/progestágenos y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, tromboflebitis y embolia pulmonar.

REACCIONES ADVERSAS:

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de este anticonceptivo.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa en término de MedDRA			
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos (edema)	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión/ estado de ánimo depresivo, alteraciones del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto/ xeroftalmia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertrichosis
Infecciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	sangrado de privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premens-trual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

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 asociaciones de estrógenos/progestágenos por parte de niños pequeños.

En caso de sobredosis, se recomienda aplicar medidas de soporte y sintomáticas para aliviar las náuseas y vómitos.

PRESENTACION:

Envases con xx portablister. Cada portablister contiene 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos de color rosado y 4 comprimidos de color blanco).

ALMACENAMIENTO:

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

Almacenar a no mas de 30°C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**



Ref. N°: RF427619/13

Reg. I.S.P. N°: F-20478/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MARILOW COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BIBLIOGRAFIA

- EMA, European Medicines Agency, Comité de Especialidades Farmacéuticas, Informe europeo público de evaluación (EPAR), Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, Zoely 2,5/1,5 mg comprimidos recubiertos con película (nomegestrol acetato 2,5 mg/estradiol 1,5 mg), Last Updated: 20/08/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001213/WC500115831.pdf
- Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Nomegestrol Acetate / Oestradiol. Zoely. October 2011.
<http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-zoely.pdf>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**