



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRACION UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
27 JUL 2011	
N° Ref.	BE201632/10
N° Registro.	F-18777/11
Firma Profesional.	<i>[Firma]</i>

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

	Celeste	Rosado	Anaranjado	Verde	Blanco
Estradiol valerato	3,0 mg	2,0 mg	2,0 mg	1,0 mg	----
Dienogest	----	2,0 mg	3,0 mg	----	----

Excipientes (comprimidos activos): Povidona, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio. Colorante FD y C azul N° 2 laca alumínica (comp. celeste), colorante D y C rojo N° 27 laca alumínica (comp. rosado), colorante FD y C amarillo N° 6 laca alumínica (comp. anaranjado), colorante FD y C azul N° 1 laca alumínica + colorante D y C amarillo N° 10 laca alumínica (comp. verde).

Excipientes (comprimidos inactivos o placebo): Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio.

Cada envase calendario contiene 28 comprimidos recubiertos, en el siguiente orden:

- 2 comprimidos recubiertos de color celeste (activos)
- 5 comprimidos recubiertos de color rosado (activos)
- 17 comprimidos recubiertos de color anaranjado (activos)
- 2 comprimidos recubiertos de color verde (activos)
- 2 comprimidos recubiertos de color blanco (placebo)

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Anticonceptivo oral.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FARMACOLOGIA:

Esta asociación de estradiol valerato y dienogest constituye un anticonceptivo oral tetrafásico. La asociación de ambos fármacos actúa mediante la supresión de las gonadotropinas (FSH y LH) a nivel hipofisiario y a través de acciones periféricas, lo cual inhibe la ovulación. Aunque su mecanismo principal es la inhibición de la ovulación, también ocurren otras alteraciones que incluyen cambios en el mucus cervical (lo cual



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

aumenta la dificultad del espermatozoides para entrar en el útero) y cambios en el endometrio (lo cual reduce la probabilidad de implantación).

Las características de la combinación de estradiol valerato / dienogest se basan principalmente en las propiedades del componente progestágeno dienogest. El dienogest es un progestágeno del grupo de los 19-norprogestágenos, que inhibe la ovulación principalmente a través de acciones periféricas (p. ej., inhibición del peak preovulatorio del 17β -estradiol ovárico), más que por acción central sobre la secreción de gonadotropinas. Esto previene la retroalimentación positiva sobre la hipófisis, lo que hace que los peaks ovulatorios de FSH y LH no ocurran o sean irregularmente retrasados.

El dienogest es un progestágeno híbrido, el cual, gracias a su estructura química particular, combina las propiedades farmacodinámicas típicas de los derivados de la progesterona (excelente tolerancia, acción antiandrogénica, mecanismo de acción principalmente periférico, baja actividad central o antigonadotrófica) con aquellas de los 19-norprogestágenos que poseen un grupo 17α -etinilo (fuerte actividad progestágena sobre el endometrio, vida media corta, biodisponibilidad oral alta, impacto hepático bajo, patrón toxicológico o genotoxicológico insignificante, perfecto control del ciclo si es combinado con estrógenos).

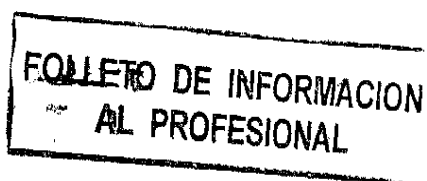
El dienogest es altamente selectivo por el receptor de progesterona. Luego de la administración de 2 mg de dienogest al día en mujeres que presentan ciclos ovulatorios, los niveles de progesterona sérica bajan a niveles anovulatorios sin afectar mayormente los niveles séricos de LH y FSH.

Aparte de su marcada acción progestágena sobre el endometrio, el dienogest no presenta acciones estrógenica, antiestrogénica ni androgénica. En cambio, posee propiedades marcadamente antiandrogénicas. La destacada acción sobre el endometrio le confiere gran utilidad en el tratamiento de la endometriosis.

Los beneficios del dienogest como el componente progestágeno en los anticonceptivos orales se deben principalmente a su alta actividad transformatoria sobre el endometrio, a la acción antiandrogénica y a la excelente tolerancia.

FARMACOCINETICA:

Dienogest
Absorción:





FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El dienogest se absorbe rápida y casi completamente después de la administración por vía oral. Una hora después de la administración oral de un comprimido de Estradiol valerato 2 mg / Dienogest 3 mg se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90,5 ng/ml. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 91%. La farmacocinética de dienogest es dosis-dependiente, dentro del intervalo de 1-8 mg.

La ingestión concomitante de alimentos no tiene ningún efecto clínico relevante sobre la velocidad y cantidad de dienogest que se absorbe.

Distribución:

Una fracción relativamente alta del 10% de dienogest circulante está presente en forma libre y aproximadamente el 90% se une de manera inespecífica a la albúmina. El dienogest no se une a las proteínas de transporte específicas SHBG y CBG. El volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}$) de dienogest es de 46 litros después de la administración de 85 µg de ^3H -dienogest por vía intravenosa.

Metabolismo:

El dienogest se metaboliza de forma casi completa por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides (hidroxilación, conjugación), mayoritariamente por el CYP3A4. Los metabolitos farmacológicamente inactivos se excretan rápidamente, por lo que dienogest corresponde a la fracción principal en el plasma, representando aproximadamente el 50% de los compuestos circulantes derivados del dienogest. El clearance total después de la administración por vía intravenosa de ^3H -dienogest es de 5,1 l/h.

Eliminación:

La vida media plasmática de dienogest es de aproximadamente 11 horas. El dienogest se metaboliza ampliamente, de forma que sólo un 1% se excreta inalterado. El cociente de excreción urinaria/fecal es de aproximadamente 3:1 después de la administración oral de 0,1 mg/kg. Después de la administración por vía oral, el 42% de la dosis se elimina en las 24 primeras horas y el 63% en 6 días por excreción renal. Un 86% de la dosis se excreta por vía urinaria y fecal después de 6 días.

Condiciones en estado estacionario:

Los niveles de SHBG no afectan a la farmacocinética del dienogest. El estado estacionario se alcanza después de 3 días, luego de la administración de 3 mg de dienogest combinado con 2 mg de estradiol valerato. En el estado estacionario, la concentración sérica valle es de 11,8 ng/ml, la máxima es de 82,9 ng/ml y el promedio es de 33,7 ng/ml. El factor de acumulación medio del AUC (0-24 h) es de 1,24.

Estradiol valerato:

Absorción:

Después de su administración por vía oral, la absorción del estradiol valerato es completa. La hidrólisis en estradiol y ácido valérico se produce durante la absorción por la mucosa intestinal o en el transcurso del primer paso hepático. Esto da lugar a estradiol y a sus metabolitos estrona y estriol. Se alcanzan las concentraciones séricas máximas de 70,6

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

pg/ml entre 1,5 y 12 horas después de la ingestión única del comprimido que contiene 3 mg de estradiol valerato en el Día 1.

Metabolismo:

El ácido valérico sufre un metabolismo muy rápido. Después de la administración por vía oral, aproximadamente el 3% de la dosis está biodisponible directamente como estradiol. El estradiol sufre un efecto de primer paso extenso y una parte considerable de la dosis administrada se metaboliza en la mucosa gastrointestinal. Junto con el metabolismo presistémico en el hígado, aproximadamente el 95% de la dosis administrada por vía oral se metaboliza antes de entrar en la circulación sistémica. Los principales metabolitos son la estrona, el sulfato de estrona y el glucurónido de estrona.

Distribución:

En el suero, el 38% del estradiol se fija a la SHBG, el 60%, a la albúmina y del 2 al 3% circula en forma libre. El estradiol puede inducir ligeramente las concentraciones séricas de la SHBG de manera dosis-dependiente. En el 21° día del ciclo de tratamiento, la SHBG era de aproximadamente el 148% del valor inicial y disminuyó a aproximadamente el 141% del valor inicial al 28° día (fin de la fase de placebo). El volumen de distribución aparente es de 1,2 l/kg después de la administración por vía intravenosa.

Eliminación:

La vida media plasmática del estradiol circulante es de aproximadamente 90 minutos. Sin embargo, después de la administración por vía oral, la situación es diferente. Debido a la gran cantidad de sulfatos y glucurónidos de estrógeno circulantes, y también a causa de la recirculación enterohepática, la vida media terminal del estradiol después de la administración por vía oral representa un parámetro compuesto que depende de todos estos procesos y está dentro del intervalo de 13 a 20 horas.

El estradiol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía urinaria y aproximadamente el 10% se excreta en las heces.

Condiciones en estado estacionario:

Los niveles de SHBG afectan a la farmacocinética del estradiol. En las mujeres jóvenes, los niveles de estradiol determinados en el plasma consisten en una mezcla del estradiol endógeno y el estradiol generado por la administración estradiol valerato / dienogest. En la fase de tratamiento con 2 mg de estradiol valerato + 3 mg de dienogest, en estado estacionario la concentración sérica máxima de estradiol es de 66,0 pg/ml y el promedio es de 51,6 pg/ml. A lo largo del ciclo de 28 días se mantuvieron estables las concentraciones mínimas de estradiol, entre 28,7 pg/ml y 64,7 pg/ml.

Poblaciones especiales:

No se ha investigado la farmacocinética de la asociación de estradiol valerato + dienogest en pacientes con la función renal o hepática alterada.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDICACIONES:

Anticoncepción hormonal.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

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. Los comprimidos se deben tomar todos los días a la misma hora, por lo que la paciente deberá elegir la hora más adecuada para su caso particular.

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 26 comprimidos activos (2 de color celeste, 5 de color rosado, 17 de color anaranjado, 2 de color verde) y 2 comprimidos inactivos sin hormonas o comprimidos placebo (color blanco). Es muy importante respetar el orden de administración indicado en el envase calendario. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase calendario anterior, independientemente si ha ocurrido o no un período menstrual o si éste aún está en progreso.

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

Cada vez que un período subsiguiente sea comenzado tardíamente, es decir, posteriormente al día siguiente de administración del último comprimido inactivo (blanco), la paciente debe usar otro método de anticoncepción hasta que haya tomado un comprimido activo diario durante 9 días consecutivos.

La hemorragia por privación suele comenzar durante la toma de los últimos comprimidos del envase calendario y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase calendario. En algunas mujeres, la hemorragia empieza después de tomar los primeros comprimidos del nuevo envase calendario.

Si se produce un sangrado leve entre períodos (goteo) o un sangrado irregular mientras se está usando esta terapia, se debe indicar a la paciente que continúe con el mismo régimen. Este tipo de sangrado es usualmente transitorio y sin importancia, sin embargo, si el sangrado es persistente o prolongado, se debe consultar al médico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



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

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

Este medicamento no debe ser considerado eficaz como anticonceptivo hasta que hayan transcurrido los primeros 9 días consecutivos de la administración del producto. La posibilidad de ovulación y concepción previa al inicio de la administración del medicamento debe ser considerada.

Si no se ha utilizado un método anticonceptivo hormonal en el ciclo anterior:
Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del período menstrual (primer día de sangrado).

Para sustituir a otro anticonceptivo oral combinado:
Se debe iniciar el nuevo tratamiento preferentemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) del envase del anticonceptivo oral combinado anterior.

Para sustituir a un progestágeno solo (minipíldora):
La asociación de dienogest / estradiol valerato se debe tomar al día siguiente de haber dejado la preparación de progestágeno solo. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los primeros 9 días.

Para sustituir un implante o inyección de un anticonceptivo hormonal:
Se puede empezar a tomar la asociación de dienogest / estradiol valerato el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los primeros 9 días.
El olvido de la toma de un comprimido expone al riesgo de embarazo. En caso de olvido se debe tener presente que:

- ◆ Si han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual en que se debería haber tomado el comprimido, entonces se mantiene la protección anticonceptiva.
- ◆ Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual en que se debería haber tomado el comprimido, la protección anticonceptiva puede disminuir.
- ◆ Mientras más comprimidos consecutivos se olviden, mayor es el riesgo de que la protección anticonceptiva disminuya.

Por esta razón, es muy importante evitar la omisión de algún comprimido, no obstante, si esto ocurre se deben seguir las siguientes recomendaciones generales:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



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

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

DÍA	Color Contenido en estradiol valerato (E2V/ dienogest (DNG)	Principios a seguir si se olvida la toma de un comprimido y han pasado más de 12 horas:
1-2	Comprimidos de color celeste (3 mg E2V)	<ul style="list-style-type: none"> - Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día). - Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual. - Use un método anticonceptivo de reserva durante los 9 días siguientes.
3-7	Comprimidos de color rosado (2 mg E2V + 2 mg DNG)	
8-17	Comprimidos de color anaranjado (2 mg E2V + 3 mg DNG)	
18-24	Comprimidos de color anaranjado (2 mg E2V + 3 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - Deseche el envase calendario actual y empiece inmediatamente con el primer comprimido de un nuevo envase calendario. - Continúe tomando los comprimidos de la forma habitual. - Use un método anticonceptivo de reserva durante 9 días siguientes.
25-26	Comprimidos de color verde (1 mg E2V)	<ul style="list-style-type: none"> - Tome inmediatamente el comprimido olvidado y el siguiente comprimido de la forma habitual (aunque esto signifique tomar dos comprimidos en un mismo día). - La anticoncepción de reserva no es necesaria.
27-28	Comprimidos de color blanco (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - Deseche el comprimido olvidado y continúe tomando los comprimidos de la forma habitual. - La anticoncepción de reserva no es necesaria.

Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado tomar el comprimido (ver detalles en el cuadro anterior), deben utilizarse medidas anticonceptivas de reserva, es decir, un método adicional de control de la natalidad de tipo no-hormonal o mecánico (preservativo, espermicida o diafragma).

No deben tomarse más de dos comprimidos por día.

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Si una mujer ha olvidado empezar un nuevo envase calendario o si ha olvidado tomar comprimidos del envase calendario durante los días 3-9, puede estar en riesgo de embarazo (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantos más comprimidos (de los que contienen los dos principios activos combinados durante los días 3-24) se olviden y cuanto más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Si la mujer ha olvidado tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación al final del envase calendario / comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Población pediátrica:

No se dispone de datos sobre el uso en adolescentes menores de 18 años.

Consejo en las alteraciones gastrointestinales:

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ej., vómitos o diarrea), la absorción puede ser incompleta, por lo que se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar el siguiente comprimido lo antes posible. Este comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CONTRAINDICACIONES:

- Diagnóstico o sospecha de embarazo.
- Enfermedad hepática grave, ictericia obstructiva, antecedentes de ictericia del embarazo o ictericia debida al uso de esteroides, síndrome de Rotor y síndrome de Dubin-Johnson.
- Tumor hepático maligno o benigno o antecedentes de esta enfermedad.
- Trastornos hepáticos agudos o crónicos, mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mamas.
- Tromboflebitis, trombosis o trastornos tromboembólicos, activos o antecedentes.
- Enfermedad cerebrovascular o arterial coronaria, activa o antecedentes.
- Insuficiencia cardíaca.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio u otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Sangramiento uterino anormal o de origen desconocido.



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Antecedentes de hipersensibilidad al dienogest, estradiol valerato, a otras hormonas o a cualquiera de los componentes de la formulación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Antes de comenzar el tratamiento debe establecerse el historial médico de la familia. Se debe practicar un examen físico previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento, incluyendo la medición de la presión arterial, examen de mamas, abdomen y órganos genitales externos e internos, el examen de Papanicolaou y los análisis apropiados de laboratorio.
 Como norma general, no se debe prescribir el tratamiento por más de un año sin repetición del examen físico.
- Deben monitorearse con especial cuidado las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mamas o de enfermedades mamarias benignas.
 Aunque los estudios no han probado fehacientemente que el uso de anticonceptivos orales provoca 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.
- La administración de 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 y accidente cerebrovascular. Durante la evaluación de la relación riesgo-beneficio 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 enfermedad y que, por otra parte, el embarazo implica un riesgo de trombosis más alto que la administración de un anticonceptivo oral.
 El riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales puede aumentar con la edad, tabaquismo, predisposición hereditaria, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, valvulopatías, fibrilación auricular y con una inmovilización prolongada.
 Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos vasculares adversos incluyen la diabetes mellitas, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, la enfermedad inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.
- Los síntomas de la trombosis arterial o venosa pueden ser: dolor y/o hinchazón en una pierna, dolor torácico repentino (independientemente de si el dolor irradia o no al brazo



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

izquierdo), disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida, cefalea excepcionalmente intensa de larga duración, pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, habla confusa o afasia, mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal, debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo, alteraciones motoras, dolor abdominal agudo. Ante los primeros signos de trombosis, se debe suspender inmediatamente la administración del anticonceptivo oral.

- El tratamiento se debe discontinuar al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada o frente a una inmovilización prolongada, debido al aumento del riesgo de tromboembolia.
- En caso de que se manifieste un sangramiento vaginal anormal, persistente o recurrente, deben tomarse las medidas diagnósticas pertinentes para descartar un problema de carácter maligno.
- Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia por disrupción y goteo o pérdidas menstruales pequeñas), en particular durante los primeros ciclos de tratamiento. Por tanto, se deberá hacer una evaluación médica de los ciclos irregulares después de un período de ajuste de aproximadamente tres ciclos.
- Las pacientes diabéticas deben someterse a vigilancia, debido al efecto de disminución de la tolerancia a la glucosa de los anticonceptivos orales.
- La aparición de dolores de cabeza de tipo migrañoso, en forma recurrente, persistente o severa, requiere la discontinuación del tratamiento anticonceptivo, especialmente en aquellos individuos que presentan una predisposición para desarrollar una trombosis.
- En presencia de venas varicosas graves, los beneficios de los preparados que contienen estrógenos deben sopesarse en relación a los posibles riesgos.
- El uso de esteroides puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.
- El tabaquismo aumenta el riesgo de complicaciones vasculares, un riesgo que aumenta con la edad. Por lo tanto, debe aconsejarse a las mujeres de edad superior a 35 años que dejen de fumar durante el uso de anticonceptivos orales.
- Ocasionalmente se presenta cloasma durante el uso de los preparados que contienen estrógenos y/o progestágenos, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma del embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar



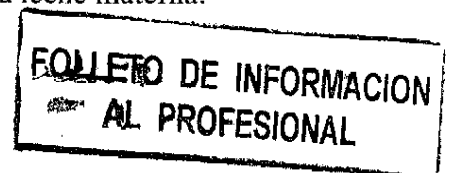
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.
- Deben observarse cuidadosamente las mujeres con tratamiento por hiperlipidemias. Algunos progestágenos pueden elevar los niveles de LDL y dificultar el control de las hiperlipidemias.
 - Debe administrarse con precaución a pacientes en condiciones que puedan agravarse por la retención de líquidos, tales como trastornos convulsivos, síntomas de jaqueca, asma, insuficiencia cardíaca o renal.
 - Deben observarse cuidadosamente las pacientes con antecedentes de depresión mental. Si la depresión se repite en forma severa debe discontinuarse el tratamiento.
 - El metabolismo de los estrógenos puede ser afectado en los pacientes con disfunción hepática, por lo que en este caso se debe discontinuar la administración del anticonceptivo oral y se debe iniciar 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.
 - Embarazo: El uso tanto de estrógenos como de progestágenos puede dañar el feto durante el embarazo temprano, por lo tanto, la administración de este medicamento debe ser suspendida y se debe consultar a un médico en caso de diagnóstico o sospecha de embarazo.
Se recomienda descartar la posibilidad de embarazo para cualquier paciente en que se ha interrumpido la menstruación en dos períodos consecutivos, antes de reanudar el tratamiento anticonceptivo.
 - Lactancia: Se aconseja suspender el tratamiento con anticonceptivos durante el período de lactancia, ya que pequeñas cantidades de hormona pasan a la leche materna.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

Medicamentos inductores de las enzimas hepáticas: El uso simultáneo de medicamentos inductores de las enzimas hepáticas, como los anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, topiramato) y antiinfecciosos (por ej., rifampicina, rifabutina, ampicilina, tetraciclina, griseofulvina, nevirapina, efavirenz) puede aumentar el





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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

metabolismo del estradiol y el de dienogest, llevando a una disminución de su eficacia anticonceptiva.

Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas.

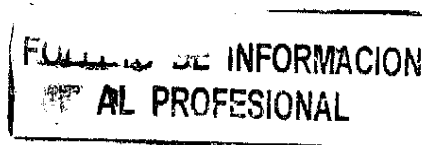
Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores de las enzimas hepáticas pueden producir una hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Las mujeres tratadas durante períodos cortos (hasta una semana) con cualquiera de los grupos de medicamentos mencionados anteriormente, deben usar temporalmente un método de barrera además del anticonceptivo oral (ACO), es decir, durante el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y en los 14 días siguientes a la suspensión.

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del ACO mientras dure la administración de rifampicina y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

En mujeres sometidas a tratamiento crónico con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método fiable, no hormonal, de anticoncepción.

REACCIONES ADVERSAS:



Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

Si se presentan las siguientes reacciones adversas, se debe solicitar atención médica de emergencia en forma inmediata:

- *Incidencia rara:* Tromboembolismo o trombosis (dolor abdominal, repentino, severo o continuo; hemoptisis; dolor de cabeza, severo 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 o 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.

Si se presentan las siguientes reacciones adversas, se debe consultar al médico tan pronto como sea posible:



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

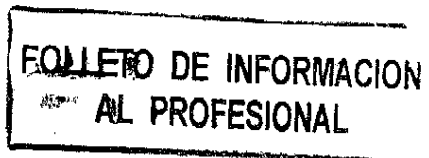
- *Incidencia más frecuente, especialmente durante los primeros 3 meses de uso del anticonceptivo oral:* Cambios en el patrón de sangramiento menstrual o sangramiento intermenstrual, tales como amenorrea (cese completo del sangramiento menstrual por varios meses); ausencia de sangramiento por privación (cese ocasional de las menstruaciones durante meses no consecutivos); hemorragia por disrupción (sangramiento vaginal entre períodos menstruales regulares); metrorragia (sangramiento prolongado); menstruación escasa (sangramiento menstrual muy leve); goteo (sangramiento menstrual 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:* Depresión mental - en condiciones pre-existentes; hiperplasia nodular focal hepática, hepatitis o carcinoma hepatocelular (dolor de estómago, costado o abdomen, pigmentación amarilla de la piel y ojos) - principalmente en mujeres que tienen una predisposición o condiciones pre-existentes, especialmente aquellas que fuman tabaco; adenoma de las células hepáticas, benigno (hinchazón, dolor o sensibilidad en el área abdominal superior); tumor mamario - principalmente en mujeres que tienen una predisposición o 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:* Sensibilidad de las mamas; dolor de cabeza leve.
- *Incidencia menos frecuente:* Náuseas y vómitos; aumento de peso corporal; disminución de la libido; retención de sodio y líquido (hinchazón de los tobillos y pies).

Nota: Estas reacciones adversas disminuyen significativamente a lo largo de los siguientes ciclos de tratamiento.

SOBREDOSIS:



Generalmente no se presentan efectos adversos graves con una sobredosis aguda.

Los efectos clínicos de la sobredosis pueden incluir: náuseas o vómitos y sangramiento por privación.

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

En caso de sobredosis se recomienda buscar asistencia médica inmediatamente y aplicar medidas de apoyo y sintomáticas para controlar las náuseas y vómitos.

Ref. RF 201632/10

Reg. ISP N° F-18777/11



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

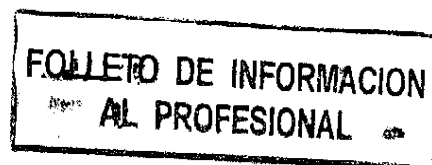
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PRESENTACION:

Envases con xx portablister. Cada portablister contiene 28 comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en lugar fresco y seco a no más de 25° c, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.





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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ACOTOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BIBLIOGRAFIA

- Drugs@FDA, Center for Drug Evaluation and Research, FDA Approved Drug Products, Label Information, Natazia tablets for oral use (estradiol valerate and estradiol valerate/dienogest), approved on 06/May/2010.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022252s0001b1.pdf
- “Electronic Medicines Compendium”, Summary of Products Characteristics, Qlaira (estradiol valerate/dienogest), last updated on the eMC: 15/May/2009.
<http://www.emc.medicines.org.uk/>
- “Electronic Medicines Compendium”, Patient Information Leaflet, Qlaira (estradiol valerate/dienogest), last approved on: September 2008.
<http://www.emc.medicines.org.uk/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Ficha Técnica y Prospecto Información para el Usuario, Qlaira (estradiol valerato/dienogest), fecha de la primera autorización: Enero 2009.
<http://aemps.es/>
- “USP DI, Drug Information for the Health Care Professional”, 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2007, p. 1310-1326.
- “USP DI, Advice for the Patient”, 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2007, p. 691-697.
- Foster RH, Wilde MI.
 Dienogest.
 Drugs 56(5): 825-33; discussion 834-5, 1998.
- Oettel M., Gräser T., Hoffmann H., Moore C., Zimmermann H., Zimmermann T.
 The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview.
 Drugs of Today 35: 3-12, 1999.
- Zimmermann H., Duvauchelle T., Gualano V., Kaufmann G. et al.
 Pharmacokinetics of dienogest as a single drug or in combination with estradiol valerate or ethinylestradiol.
 Drugs of Today 35: 27-39, 1999.

**FOLLETO DE INFORMACION
 ** AL PROFESIONAL**

Ref. RF 201632/10

Reg. ISP N° F-18777/11



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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**