

**MARVELON 28<sup>®</sup> 0,150 mg-0,03 mg COMPRIMIDOS**

(Desogestrel- Etinilestradiol)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Marvelon 28, comprimidos

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 0,15 mg de desogestrel y 0,03 mg de etinilestradiol.

Los comprimidos pequeños no contienen sustancia activa (comprimidos placebo).

Excipiente: lactosa < 80 mg

Para obtener una lista completa de excipientes, ver la Sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos para uso oral

Los comprimidos son redondos, biconvexos, de 6 mm de diámetro (comprimidos grandes) o 4,5 mm (comprimidos pequeños). Los comprimidos grandes están codificados con TR encima de un 5 en una cara y en el reverso están codificados con "Organon" y un asterisco\*. Los comprimidos pequeños están codificados con un KH encima de un 2 en una cara y en el reverso con un pequeño cuadrado.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anticoncepción.

**4.2 Posología y método de administración**

**4.2.1 Cómo tomar Marvelon 28**

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase cada día aproximadamente a la misma hora con un poco de líquido según sea necesario. Se debe tomar un comprimido al día, empezando con el comprimido grande (activo) durante 21 días consecutivos, seguido de los comprimidos pequeños (placebo) por 7 días. Cada envase subsecuente se inicia inmediatamente después del último comprimido placebo. Durante los días del placebo normalmente ocurre una hemorragia por privación. Esto por lo general comienza el día 2-3 después del último comprimido activo y podría no haber finalizado antes de iniciar el siguiente envase.

**4.2.2 Cómo empezar a tomar Marvelon 28**

*Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)*

Se debe empezar a tomar el comprimido el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su menstruación). Se permite comenzar los días 2 a 5, pero durante el primer ciclo se recomienda usar un método de barrera adicional por los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

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

La mujer debe comenzar a tomar Marvelon 28 preferiblemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, pero a más tardar al día siguiente del intervalo habitual de descanso sin comprimidos o con placebo de su AOC anterior. En caso de que se haya usado un parche transdérmico o un anillo vaginal, la mujer debe empezar a tomar Marvelon 28 preferiblemente el día de la extracción, pero a más tardar cuando debía ocurrir la siguiente aplicación.

Si la mujer ha estado usando su método previo consistente y correctamente, y si está razonablemente segura de que no está embarazada, también puede cambiar de su anticonceptivo hormonal combinado anterior en cualquier día del ciclo.

El intervalo libre de hormonas del método anterior no debe extenderse más allá de su duración recomendada.

*Cambio de un método basado exclusivamente en progestágenos (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágenos*

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora (de un implante o el SIU el día de su extracción o de un inyectable, cuando debía ocurrir la siguiente inyección), pero en todos estos casos se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

*Después de un aborto en el primer trimestre*

La mujer puede empezar inmediatamente. Al hacerlo, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

*Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre*

Para las mujeres que amamantan, ver la Sección 4.6

Se debe aconsejar a las mujeres que comiencen entre el día 21 y el día 28 después del parto o aborto de segundo trimestre. Si se inicia más tarde, se debe aconsejar a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si ya ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse un embarazo antes del inicio real del uso del AOC o la mujer tendrá que esperar a su primer período menstrual.

El incremento del riesgo de TEV durante el puerperio se debe considerar al reiniciar Marvelon 28 (ver Sección 4.4).

#### **4.2.3 Manejo de comprimidos olvidados**

Si la usuaria tarda **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y tomar los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si el retraso **es mayor de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. El manejo de los comprimidos olvidados se debe guiar por las siguientes dos reglas básicas:

1. La toma de los comprimidos activos nunca se debe interrumpir durante más de 7 días.
2. Se requieren 7 días de toma de comprimidos ininterrumpidos para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En conformidad con estas reglas se pueden dar las siguientes recomendaciones en la práctica diaria:

- **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, continuará tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, debe usar un método de barrera como el condón durante los 7 días subsiguientes. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más cerca esté el olvido del intervalo regular sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, continuará tomando los comprimidos a su hora habitual. A condición de que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días previos al primer comprimido olvidado, no hay necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso, o si olvidó más de 1 comprimido, se debe recomendar a la mujer que utilice precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de menor fiabilidad es inminente debido a la proximidad del intervalo sin comprimidos. Sin embargo, mediante una modificación del horario de toma de los comprimidos, aún se puede prevenir reducción de la protección anticonceptiva. Adhiriéndose a cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe recomendar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones y además tome precauciones adicionales durante los siguientes 7 días.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego, continuará tomando los comprimidos a su hora habitual. El siguiente envase se debe iniciar tan pronto como termine el envase actual, es decir, sin dejar un intervalo libre de toma entre los envases. No es de esperar que la usuaria presente hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero sí puede presentar

manchado o hemorragia por disrupción durante los días de toma de comprimidos activos.

2. También se puede aconsejar a la usuaria que suspenda la toma de comprimidos activos del envase actual. Entonces debe continuar inmediatamente con los comprimidos placebo. El número total de comprimidos placebo nunca debe exceder de siete comprimidos. Posteriormente puede continuar con el siguiente envase.

- **Semana 4**

La protección anticonceptiva no se ve reducida, la mujer debe tomar los comprimidos a la hora habitual.

Si la mujer ha olvidado comprimidos activos y, posteriormente, no tiene ninguna hemorragia por privación en el primer intervalo normal de comprimidos placebo, la posibilidad de un embarazo debe ser considerado.

#### **4.2.4 Recomendaciones en caso de desórdenes gastrointestinales**

En caso de desórdenes gastrointestinales severos, la absorción podría no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas después de la toma del comprimido, se deben seguir las recomendaciones sobre comprimidos olvidados, que se dan en la Sección 4.2.3. Si la mujer no desea cambiar su régimen normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales necesarios de otro envase.

#### **4.2.5 Cómo alterar un período o cómo retrasar un período**

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase de Marvelon 28 sin un intervalo libre de comprimidos. La prolongación se puede continuar por el tiempo que se desee hasta el final del segundo envase. Durante la prolongación, la mujer puede experimentar hemorragia o manchado por disrupción. El consumo regular de Marvelon 28 se reanuda luego del intervalo usual de 7 días con comprimidos placebo.

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su régimen actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo sin comprimidos por tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente una hemorragia por privación y experimentará hemorragia y manchado por disrupción durante el segundo envase (igual que cuando se retrasa un período).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en presencia de cualquiera de las condiciones que se indican a continuación. En caso de que alguna de estas condiciones aparezca por primera vez durante el uso de AHC el producto se debe suspender inmediatamente.

- Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o historia de trombosis arterial (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (p.e., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial, como resistencia a proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos.

- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales (ver Sección 4.4.1).
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor o factores de riesgo severos de sufrir trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver Sección 4.4.1).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver Sección 4.4.).
- Pancreatitis actual o antecedentes si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa, siempre y cuando los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de neoplasias dependientes de esteroides sexuales (p.e., de órganos genitales o de mama).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas de Marvelon 28 o a cualquiera de los excipientes.
- Marvelon 28 está contraindicado para su uso con el régimen de medicamentos combinados para el Virus de la Hepatitis C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin desabuvir (ver sección 4.4)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

##### **4.4.1 Advertencias**

En presencia de alguna de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) se deben sopesar frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la mujer antes de que decida comenzar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico debe entonces decidir si se debe descontinuar el uso del AHC.

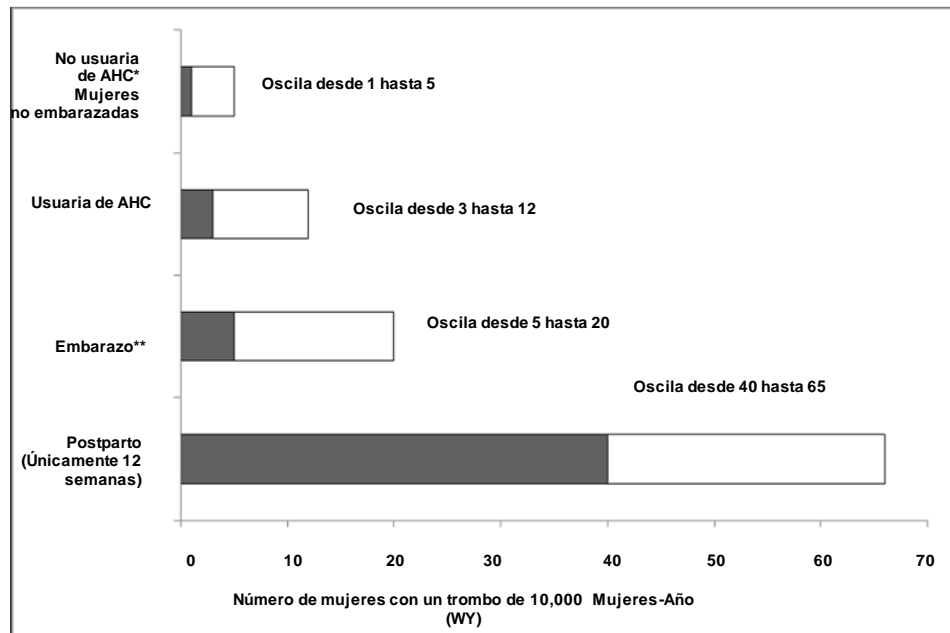
En esta sección, el término general de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) se utiliza cuando se dispone de datos para anticonceptivos orales y no orales. El término de anticonceptivos orales combinados (AOC) se utiliza cuando sólo se dispone de datos para anticonceptivos orales.

##### *1. Desórdenes circulatorios*

- Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de AHC y un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa y de enfermedades tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos ocurren raras veces.
- El uso de AHC está asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un AHC por primera vez. El riesgo también se incrementa después de comenzar un AHC o reiniciar el mismo o un diferente AHC después de un receso en el uso de 4 semanas o más.
- Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que usan AOC de bajas dosis con progestágenos de tercera generación, que incluyen desogestrel, tienen un mayor riesgo de TEV en comparación con las que usan AOC de baja dosis con el progestágeno levonorgestrel. Estos estudios indican un incremento de aproximadamente 2 veces en el riesgo, lo que correspondería a 1-2 casos

adicionales de TEV por 10.000 mujeres-año de uso. Sin embargo, los datos de otros estudios no han documentado este incremento de 2 veces en el riesgo.

- Globalmente, la incidencia de TEV en usuarias de AHC con estrógenos a dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol) varía de aproximadamente 3 a 12 casos por 10.000 mujeres-año en comparación con 1 a 5 casos por 10.000 mujeres-año en las no usuarias de AHC. La incidencia de TEV que ocurre durante el uso de AHC es menor que la incidencia asociada con el embarazo (es decir, 5 a 20 casos por 10.000 mujeres-año). El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar un TEV para mujeres que no están embarazadas y que no usan AHC, para mujeres que usan AHC, para mujeres embarazadas y para mujeres en el puerperio. Para poner en perspectiva el riesgo de desarrollar un TEV: Si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no usan AHC son seguidas por un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.
- Probabilidad de desarrollar un TEV



\* AHC= anticoncepción hormonal combinada

\*\* Datos de embarazo basados en la duración real del embarazo en los estudios de referencia. Con base en un supuesto modelo de que la duración del embarazo es de nueve meses, la tasa es de 7 a 27 por 10.000 mujeres-año.

- En casos extremadamente raros, se ha reportado trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AHC.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o hinchazón unilateral en miembros inferiores; dolor intenso y repentino en el pecho, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria súbita; tos de inicio brusco;

cualquier cefalea inusual, severa o prolongada; pérdida repentina parcial o completa de la visión; diplopía; habla ininteligible o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento muy marcado de aparición brusca que afecta un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras; abdomen "agudo".

- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
  - avance de la edad;
  - una historia familiar positiva (es decir, tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
  - obesidad (índice de masa corporal superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ );
  - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en miembros inferiores o traumatismo mayor. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AOC (en el caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la movilización completa. Ver también la Sección 4.3 "Contraindicaciones";
  - y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología del tromboembolismo venoso.
  
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
  - avance de la edad;
  - tabaquismo (el riesgo aumenta con el mayor consumo y el avance de la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad);
  - dislipoproteinemia;
  - obesidad (índice de masa corporal superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ );
  - hipertensión arterial;
  - migraña;
  - valvulopatía cardíaca;
  - fibrilación auricular;
  - una historia familiar positiva (es decir, tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;

- Se debe considerar que el riesgo de tromboembolismo en el puerperio puede estar elevado (para información sobre "Embarazo y Lactancia" ver la Sección 4.6).
- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos adversos circulatorios son diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
- Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser pródomos de un evento cerebrovascular) puede ser motivo para la suspensión inmediata del AOC.
- Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial son resistencia a la proteína C (PCA) activada, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Al momento de considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis.

## 2. *Tumores*

- El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de AOC contribuye a este aumento del riesgo, pero aún continúa la incertidumbre sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a los efectos de factores de confusión, como un mayor escrutinio cervical y diferente comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera, o a una asociación causal.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de tener un diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años subsecuentes a la suspensión del AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en usuarias de AOC, los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.
- En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragias intraabdominales amenazantes de la vida. Se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en presencia de dolor abdominal superior severo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal que ocurren en mujeres que toman AOC.

## 3. Hepatitis C

- Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite



superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol, tales como los AHCs. Marvelon 28 debe discontinuarse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, (ver la Sección 4.3 y 4.5). Marvelon 28 puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de fármacos.

#### 4. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de esta condición pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.
- Aunque se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente relevantes son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente relevante y sostenida durante el uso de un AOC, es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el uso de AOC si se pueden alcanzar valores de presión arterial normal con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha reportado la aparición o el agravamiento de las siguientes condiciones con el embarazo y el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria; lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, hipoacusia relacionada con otosclerosis, angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestásica que se presentó por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de que sea necesario modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que usan dosis bajas de AOC (que contiene < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras toman AOC.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC.
- Ocasionalmente se puede presentar cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Marvelon 28 contiene < 80 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa deben tomar esta cantidad en consideración.

En la recomendación de la elección del método anticonceptivo se debe tener en cuenta toda la información presentada aquí.

#### 4.4.2 Examen/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar Marvelon 28 se debe realizar una historia médica completa (Incluyendo antecedentes familiares) y se debe descartar el embarazo. La presión arterial se debe medir, y si está clínicamente indicado se debe realizar un examen físico, guiado por las contraindicaciones (Sección 4.3) y las advertencias (Sección 4.4) La mujer también debe ser instada a leer detenidamente el prospecto y a adherirse a los consejos recibidos. La frecuencia y la naturaleza de los controles periódicos deben basarse en las guías de práctica establecidas y adaptarse a cada mujer.

Las mujeres deben ser advertidas de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

#### **4.4.3 Eficacia reducida**

La eficacia de Marvelon 28 puede disminuir en el caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados (Sección 4.2.3), alteraciones gastrointestinales (Sección 4.2.4) o medicaciones concomitantes que puedan disminuir la concentración plasmática de etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel (Sección 4.5.1).

#### **4.4.4 Control del ciclo reducido**

Con todos los AOC puede ocurrir sangrado irregular (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es relevante después de un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se presentan después de ciclos previamente regulares, se deben considerar causas no hormonales y aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una enfermedad maligna o un embarazo; estas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres podría no ocurrir la hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos. Si la mujer ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es improbable que esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de hemorragia por privación o si se han producido dos faltas consecutivas, el embarazo se debe descartar antes de continuar con el uso del AOC.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **4.5.1 Interacciones**

Nota: La información para prescribir de los medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar posibles interacciones.

Las interacciones farmacológicas entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Las siguientes interacciones han sido reportadas en la literatura:

*Metabolismo hepático:* Pueden producirse interacciones con medicamentos o productos naturales que inducen las enzimas microsomales, específicamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo que puede originar un aumento de la depuración reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y puede aumentar la efectividad de los anticonceptivos combinados, incluyendo Marvelon 28. Estos productos incluyen (fenitoína,

fenobarbital, primidona, bosetán, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (ej. ritonavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida (ej. efavirenz) y productos que contengan hierba de San Juan.

Puede ocurrir inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. Generalmente la máxima inducción enzimática se observa en unas pocas semanas. Después de interrumpir la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede durar unos 28 días.

Cuando se administra junto con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida (ej. nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos contra el virus de la hepatitis C (VHC) (ej. boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de las progestinas, incluyendo etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel, o de estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben alguno de los medicamentos inductores de enzimas hepáticas o de los productos naturales antes mencionados se les debe advertir que puede disminuir la eficacia de Marvelon 28, un método anticonceptivo de barrera debe ser utilizado en adición a Marvelon 28 durante la administración de medicamentos inductores de enzimas hepáticas y por 28 días siguientes a la discontinuación de medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

Si la administración concomitante del fármaco continuara más allá de la finalización de los comprimidos del empaque del actual AOC, el siguiente empaque de AOC debe iniciarse de inmediato sin el usual intervalo libre de comprimidos.

Para mujeres con tratamientos a largo plazo con medicamentos inductores de enzimas hepáticas se debe considerar un método anticonceptivo alternativo que no sea afectado por medicamentos inductores de enzimas hepáticas. Las mujeres bajo tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina, que también actúan como drogas inductoras de enzimas microsomales) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de la discontinuación.

La administración concomitante de inhibidores fuertes (ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (ej. fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4, puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otras drogas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.e., ciclosporina) o disminuir (p.e., lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de fármacos combinados para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron más frecuentes significativamente en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los AHCs. Marvelon 28 debe discontinuarse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, (ver Sección 4.3 y 4.4). Marvelon 28 puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con el régimen de combinación de fármacos.

#### **4.5.2 Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los

parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.e., globulina transportadora de corticosteroides o fracciones lipídicas y lipoproteicas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro de los rangos normales de laboratorio.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

Marvelon 28 no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Marvelon 28 se debe suspender su uso. Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos no han revelado un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando tomaron AOC inadvertidamente durante el embarazo temprano.

La lactancia puede ser afectada por los AOC, ya que pueden reducir la cantidad y alterar la composición de la leche materna. Por lo tanto, en general no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre haya finalizado completamente la lactancia materna del niño. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos se pueden excretar en la leche materna, pero no hay evidencia de que esto afecte negativamente la salud del lactante.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas que han sido reportadas en los ensayos clínicos o estudios observacionales con usuarias de Marvelon 28 o AHC en general se enumeran en la siguiente tabla<sup>1</sup>:

Clase de sistemas y órganos	Frecuente (1/100)	Infrecuente (1/1000 y <100)	Raro (<1/1000)
Desórdenes del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	
Desórdenes psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo, estado de ánimo alterado	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea	Migraña	
Desórdenes oculares			Intolerancia a lentes de contacto
Desórdenes vasculares			Tromboembolismo venoso <sup>2</sup> Tromboembolismo arterial <sup>2</sup>
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo		Erupción, urticaria	Eritema nudoso, eritema multiforme
Desórdenes del aparato reproductor y mamarios	Dolor en las mamas, sensibilidad las mamas	Aumento de las mamas	Flujo vaginal, secreción mamaria
Investigaciones	Aumento de peso		Pérdida de peso

<sup>1</sup> Se presenta el término MedDRA más adecuado (versión 11.0) para describir una determinada reacción adversa.

No se presentan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse en cuenta también.

<sup>2</sup> Incidencia en estudios observacionales de cohortes de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  mujeres-año.

Se han reportado reacciones adversas en mujeres que usan AOC, que se discuten en más detalle en la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso. Estas reacciones adversas son: desórdenes tromboembólicos venosos, desórdenes tromboembólicos arteriales, hipertensión, tumores dependientes de hormonas (p.e., tumores de hígado, cáncer de mama), cloasma.

#### 4.9 Sobredosis

No ha habido reportes de efectos perjudiciales serios de sobredosis. Los síntomas que pueden ocurrir en este caso son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No hay antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: G03A B05

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de varios factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y las alteraciones de la secreción cervical. Además de la protección contra el embarazo, los AOC tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver Advertencias, Reacciones adversas), pueden ser útiles en la decisión sobre el método de control de natalidad. Con los AOC, el ciclo es más regular y usualmente la menstruación es menos dolorosa y el sangrado es menos abundante. Esto último puede dar lugar a una disminución en la incidencia de deficiencia de hierro. Aparte de esto, con los AOC de mayor dosis (50 µg de etinilestradiol), hay evidencia de una reducción en el riesgo de tumores fibroquísticos de mama, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico y cáncer de endometrio y de ovario. Aun no se ha confirmado si esto también se aplica a AOC de menos dosis.

En estudios clínicos se ha demostrado que Marvelon 28 redujo significativamente los parámetros androgénicos 3- $\alpha$ -glucurónido androstenediol, androstenediona, DHEA-S y testosterona libre.

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

##### Desogestrel

ABSORCIÓN

Desogestrel administrado por vía oral se absorbe y se convierte en etonogestrel rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan a aproximadamente 1,5 horas. La biodisponibilidad es de 62-81%.

#### DISTRIBUCIÓN

Etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo 2-4% de la concentración sérica total de la droga está presentes como esteroide libre, 40-70% se une específicamente a la SHBG. El aumento inducido por etinilestradiol en la SHBG influye en la distribución de las proteínas séricas, provocando un incremento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de desogestrel es de 1,5 L/kg.

#### METABOLISMO

El etonogestrel se metaboliza completamente por las rutas conocidas del metabolismo de los esteroides. La tasa de depuración metabólica del suero es de aproximadamente 2 mL/min/kg. No se encontró interacción con etinilestradiol administrado concomitantemente.

#### ELIMINACIÓN

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 30 horas. Desogestrel y sus metabolitos se excretan por vía urinaria con una razón orina: bilis de aproximadamente 6:4.

#### CONDICIONES DE ESTADO ESTACIONARIO

La farmacocinética de etonogestrel está influenciada por los niveles de SHBG, que son incrementados tres veces por etinilestradiol. Después de la ingestión diaria, los niveles séricos de la drogas aumentan aproximadamente dos a tres veces, alcanzando las condiciones de estado estacionario durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

### **Etinilestradiol**

#### ABSORCIÓN

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta resultante de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso es aproximadamente de 60%.

#### DISTRIBUCIÓN

Etinilestradiol se une en gran proporción, pero no específicamente, a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 L/kg.

#### METABOLISMO

Etinilestradiol experimenta conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados con

glucurónidos y sulfatos. La tasa de depuración metabólica es de aproximadamente 5 mL/min/kg.

#### ELIMINACIÓN

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición; la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 24 horas. No se excreta la droga intacta; los metabolitos de etinilestradiol se excretan por vía urinaria y biliar a una razón 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

#### CONDICIONES DE ESTADO ESTACIONARIO

Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan después de 3-4 días cuando los niveles séricos de la droga son 30-40% más altos en comparación con una sola dosis.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos cuando los AOC se usan siguiendo las recomendaciones. Esta conclusión se basa en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Alfa-tocoferol*

Lactosa monohidratada

Almidón de papa

Povidona

Ácido esteárico

Sílica coloidal anhidra

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable

### 6.3 Tiempo de vida útil

Tres años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 30°C. No congelar. Almacenar en su empaque original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/ Foil de Aluminio en sobre de aluminio, en un estuche de cartón.

Cada blíster contiene 28 comprimidos (21 comprimidos grandes y 7 comprimidos pequeños)

### 6.6 Instrucciones de uso, manipulación y disposición

Ninguna especial.

**7. INFORMACIÓN LOCAL**

Marvelon 28 0,15 mg - 0,03 mg Comprimidos E.F.33.867/13



J-30623432-2