

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drosurelle Diario 0,02 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos rosas (comprimidos activos):

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,02 mg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 44 mg de lactosa monohidrato.

Comprimidos blancos (comprimidos placebo):

El comprimido no contiene principios activos.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 89,5 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos activos: Comprimidos recubiertos con película, rosas, redondos con un diámetro aproximado de 5,7 mm.

Comprimidos placebo: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos con un diámetro aproximado de 5,7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Drosurelle Diario debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Drosurelle Diario con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Posología

Cómo tomar Drosurelle Diario

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días. Cada envase se inicia al día siguiente de terminar el último

comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2–3 días después de empezar a tomar el último comprimido de placebo (última fila) y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo comenzar a tomar Drosurelle Diario

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)
Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual).
- Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC)), anillo vaginal o parche transdérmico
La mujer debe empezar a tomar Drosurelle Diario preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC previo, pero a más tardar al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de los comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Drosurelle Diario preferentemente el día de la retirada, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar.
- Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (comprimidos de progestágenos solos, inyección o implante) o un sistema intrauterino de liberación de progestágenos (SIU)
La mujer puede sustituir el comprimido de progestágenos solos por Drosurelle Diario cualquier día (si se trata de un implante o un SIU, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.
- Tras un aborto en el primer trimestre
La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.
- Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre
Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar Drosurelle Diario en los días 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, debe aconsejarse que adicionalmente utilice un método de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Los comprimidos de la última fila del envase son comprimidos de placebo y, por tanto, su olvido no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar la fase de toma de comprimidos de placebo.

Los siguientes consejos se refieren solo al olvido de la toma de los comprimidos activos (filas 1 a 3 del envase):

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

Si se retrasa **más de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo–hipófisis–ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

• **Semana 1**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

• **Semana 2**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

• **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de toma de comprimidos de placebo de 7 días. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar 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, la mujer debe seguir la primera de estas dos opciones, y además tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente, seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo) deben ser desechados. El siguiente envase debe comenzarse inmediatamente. Es improbable que la mujer tenga hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la mujer parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces debe tomar los comprimidos de la última fila del envase (comprimidos de placebo) durante 7 días como máximo, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el intervalo de toma de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y 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 un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2 “Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es de otro envase.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase de Drosurelle Diario sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta que se terminen los comprimidos activos del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar

hemorragia intermenstrual o manchado. La toma regular de Drosurelle Diario se reanuda tras el intervalo de toma de comprimidos de placebo.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo de toma de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente hemorragia intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Drosurelle Diario sólo está indicado después de la menarquia.

Pacientes de edad avanzada

Drosurelle Diario no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Drosurelle Diario está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave. Ver secciones 4.3 y 5.2.

Pacientes con insuficiencia renal

Drosurelle Diario está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o fallo renal agudo. Ver secciones 4.3 y 5.2

.

Posología

Forma de administración

.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. Si cualquiera de ellas aparece por primera vez durante el uso de AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
 - Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
 - Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
 - Hemorragia vaginal no diagnosticada.
 - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Drosurelle Diario está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pribentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

- Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drosurelle Diario.
- Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Drosurelle Diario.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, el uso de AHC debe ser discontinuado. En caso de que se inicie la terapia anticoagulante, se debe iniciar la anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

Trastornos circulatorios

• Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Drosurelle Diario pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Drosurelle Diario, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

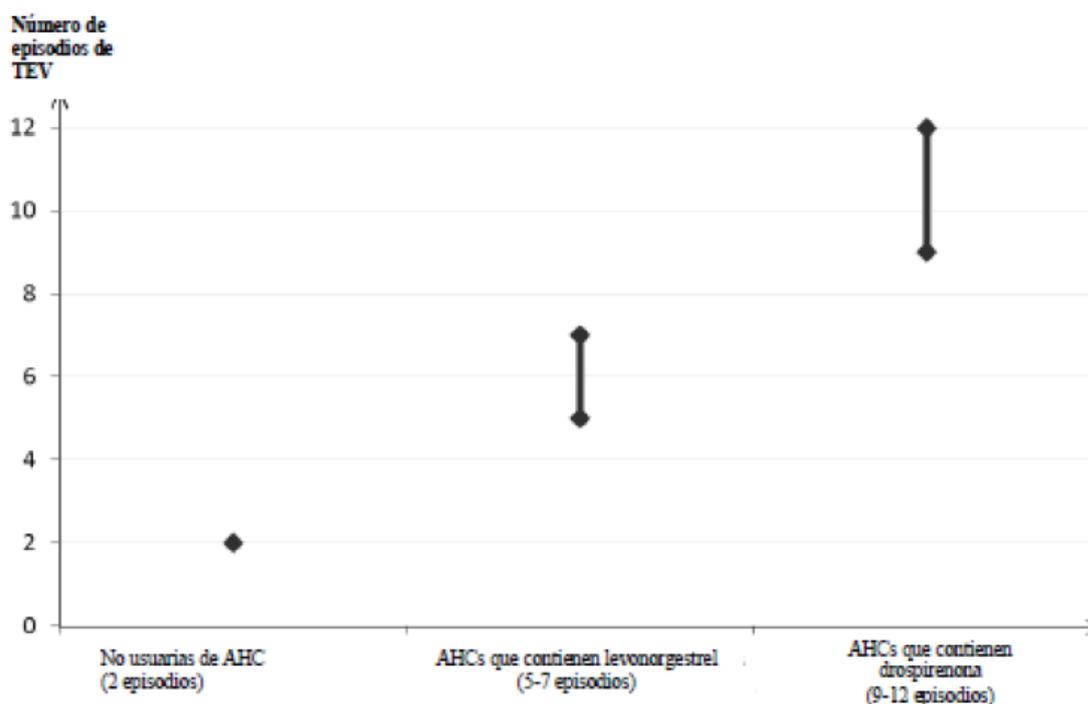
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

En estudios epidemiológicos también se ha observado que el riesgo de TEV para AOC que contienen drospirenona es mayor que para los AOC que contienen levonorgestrel (denominadas preparaciones de segunda generación) y es similar al riesgo de los AOC que contienen desogestrel – gestodeno (denominados de tercera generación).

En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los AOC a un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio).

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Drosurelle Diario está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

	Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drosurelle Diario.
Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. antes de los 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardiacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Drosurelle Diario está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento de IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematosos sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

• Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino al uso de AOC durante largos periodos de tiempo (> 5 años); sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la discontinuación de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC o que los han tomado recientemente es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan datos sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En raros casos se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

El uso de ACOs de dosis altas (con 50µg de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. No se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOCs de baja dosis.

• Otras afecciones

El componente progestágeno de Drosurelle Diario es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no se espera que aparezca un aumento de los niveles de potasio. Sin embargo, en un estudio clínico en algunas pacientes con alteración de la función renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio se modificaron levemente, pero no significativamente, aumentando durante la administración de drospirenona. Por ello se recomienda vigilar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal y que presenten unos niveles séricos de potasio pretratamiento en el rango superior de la normalidad, y particularmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se ha comunicado la aparición de pequeños aumentos de la tensión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. La suspensión inmediata del uso de AOC sólo está

justificada en estos casos raros. Si, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se registran valores constantemente elevados de la tensión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse la toma del AOC si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado de que las siguientes afecciones se producen o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática recuperen valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o de un prurito relacionado con colestasis que se hubieran presentado previamente durante el embarazo o durante un uso anterior de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existen evidencias que hagan necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que tomen AOC de baja dosis (que contenga < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, en especial durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante la utilización de AOC, se han registrado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Puede producirse ocasionalmente cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Drosurelle diario contiene lactosa y sodio

Cada comprimido rosa de este medicamento contiene 44 mg de lactosa por comprimido, cada comprimido blanco contiene 89,5 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drosurelle Diario, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drosurelle Diario en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ejemplo, en caso de olvido de la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales, como vómitos o diarrea grave (ver sección 4.2) o uso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo será significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen tras ciclos que previamente eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y está indicado tomar medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos malignos o embarazos. Entre ellas se encontraría el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante la semana de descanso. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta o si se produce una segunda falta hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: se debe consultar la información sobre la medicación concomitante para identificar interacciones potenciales.

• Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por tanto, las mujeres que tomen Drosurelle Diario deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno sólo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Drosurelle Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), no mostró un efecto significativo sobre los niveles de potasio sérico. Sin embargo, el uso concomitante de Drosurelle Diario con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio no ha sido estudiado. En estos casos se debería vigilar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Ver sección 4.4.

• Efectos de otros medicamentos sobre Drosurelle Diario

Pueden producirse interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y conducir a la aparición de hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe ser utilizado durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben descartar los comprimidos placebo y empezar el siguiente envase de AOC justo después.

Tratamiento de larga duración

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

Las siguientes interacciones han sido notificadas y obtenidas de la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs (reducen la eficacia de los AOCs por inducción enzimática) p.ej.:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para el VIH: ritonavir, nevirapina y efavirenz, y también posiblemente, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de AOCs:

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH/VHC para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres bajo tratamiento de un inhibidor de la proteasa o inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AOCs (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos es aún desconocida.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de o ambos.

En un estudio a dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día)/etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración conjunta con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4) durante 10 días aumentó el AUC_(0-24 h) de la drospirenona y el etinilestradiol 2,7 y 1,4 veces, respectivamente.

Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se toma conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

Los principales metabolitos de drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de drospirenona.

- Efectos de Drosurelle Diario sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Basándose en estudios de inhibición *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drosipirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo mediado por el citocromo P450 de otros principios activos.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento plasmático de los sustratos del CYP1A2, conduciendo a un aumento débil (p.ej.: teofilina) o moderado (p.ej.: tizanidina) en su concentración plasmática.

- Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio

- El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej. la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales. Drosipirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antimineralcorticoide.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Drosurelle Diario está contraindicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Drosurelle Diario, debe suspenderse su administración inmediatamente. Estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

En estudios con animales se han observado efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En función de estos datos en animales, no se pueden descartar los efectos adversos debidos a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOC durante el embarazo no proporciona evidencias de dicho efecto adverso en humanos.

Los datos disponibles acerca del uso de Drosurelle Diario durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a sus efectos negativos sobre el embarazo, o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha no se dispone de datos epidemiológicos de interés.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de postparto cuando se reinicia la administración con Drosurelle Diario (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el uso de AOC hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOC pueden eliminarse a través de la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarias de AOC.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos graves de los AOC se indican en la sección 4.4

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de Drosurelle Diario.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas mediante la clasificación de órganos del sistema MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis Herpes simple		Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica	Asma	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Inestabilidad emocional	Depresión Nerviosismo Trastornos del sueño		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Vértigo		
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia	
Trastornos oculares		Molestias visuales		
Trastornos cardiacos		Extrasístoles Taquicardia		
Trastornos vasculares		Embolia pulmonar Hipertensión Hipotensión Migrañas Venas varicosas	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Faringitis		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas Vómitos Gastroenteritis Diarrea Estreñimiento Trastornos gastrointestinales		
Trastornos de la piel	Acné	Angioedema	Eritema nudoso	

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas			Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 10.000 a < 1/1.000	
y del tejido subcutáneo		Alopecia Eczema Prurito Exantema Sequedad cutánea Seborrea Trastornos de la piel	Eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de cuello Dolor en las extremidades Calambres musculares		
Trastornos renales y urinarios		Cistitis		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama Aumento del tamaño de las mamas Sensibilidad en las mamas Dismenorrea Metrorragia	Neoplasia de mama Mama fibroquística Galactorrea Quiste ovárico Sofocos Trastornos menstruales Amenorrea Menorragia Candidiasis vaginal Vaginitis Flujo vaginal Trastorno vulvovaginal Sequedad vaginal Dolor pélvico Frotis de Papanicolau anormal Disminución de la libido		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Astenia Dolor Sed excesiva Aumento de la sudoración		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Pérdida de peso		

El término MedDRA más apropiado se utiliza para describir una reacción determinada y sus sinónimos y condiciones relacionadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves en las mujeres usuarias de AOC, que se discuten en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Tromboembolismo venoso;
- Tromboembolismo arterial;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o deterioro de cuadros en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica;
- Cloasma;
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden necesitar el cese de la toma de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad.

Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha no ha habido ningún caso de sobredosis con Drosurelle Diario. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos activos son: náuseas, vómitos y hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas incluso antes de su menarquia, si toman accidentalmente este medicamento. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas. Código ATC: G03AA12.

Índice de Pearl de fallo del método: 0,11 (límite superior del intervalo de confianza bilateral 95%: 0,60).

Índice de Pearl global (fallo del método + fallo de la usuaria): 0,31(límite superior del intervalo de confianza bilateral 95%: 0,91).

El efecto anticonceptivo de Drosurelle Diario se basa en la interacción de diversos factores de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Drosurelle Diario es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o

antigluocorticoide. Esto otorga a drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoides de Drosurelle Diario producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

Mecanismo de acción

.

Efectos farmacodinámicos

.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Drospirenona

Absorción

La drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral. Tras la administración de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas del principio activo de aproximadamente 38 ng/ml entre 1-2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad oscila entre el 76% y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad de drospirenona.

Distribución

Tras su administración por vía oral, los niveles de drospirenona disminuyen con una semivida terminal de 31 horas. Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo el 3-5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión de drospirenona a las proteínas séricas. El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformación

Drospirenona se metaboliza intensamente tras su administración por vía oral. Los principales metabolitos en plasma los principales metabolitos son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formado por reducción y posterior sulfatación. La drospirenona está también sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por el CYP3A4.

In vitro, la drospirenona es capaz de inhibir de forma débil a moderada las enzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9 y CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenona se elimina sólo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de drospirenona se eliminan por heces y orina, con una tasa de eliminación de aproximadamente 1,2 a 1,4. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es de aproximadamente 40 horas.

Condiciones en estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones máximas de drospirenona en estado estacionario de aproximadamente 70 ng/ml después de unos 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumularon en un factor de aproximadamente 3, como consecuencia de la tasa entre la semivida terminal y el intervalo de administración.

Poblaciones especiales de pacientes

Efecto de la insuficiencia renal

Los niveles séricos de drospirenona en estado de equilibrio, en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CL_{Cr} , 50 - 80 ml/min) fueron comparables a los de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona en mujeres con insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} , 30 - 50 ml/min) fueron un 37% superiores, como media, comparados con los de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue también bien tolerado por mujeres con insuficiencia renal leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la concentración sérica de potasio.

Efecto de la insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, el aclaramiento aparente oral (CL/F) disminuyó aproximadamente un 50% en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, comparado con las voluntarias con función hepática normal. La disminución en el aclaramiento de drospirenona observada en voluntarias con insuficiencia hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en términos de niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a hiperpotasemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de drospirenona, ni de etinilestradiol, entre mujeres japonesas y caucásicas.

Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de administración oral. Tras la administración oral de una dosis única se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 33 pg/ml al cabo de entre 1 y 2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso es aproximadamente del 60%. La ingestión concomitante de alimentos disminuyó la biodisponibilidad de etinilestradiol en aproximadamente un 25% de las pacientes investigadas, mientras que no se observó ningún cambio en el resto.

Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 24 horas. Etinilestradiol se une, mayoritariamente pero no de forma específica, a la albúmina sérica (aproximadamente en un 98,5%), e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y de la globulina fijadora de corticoides (CBG). Se ha determinado un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol está sujeto a un metabolismo de primer paso hepático e intestinal significativo. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, aunque se forman una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónido o sulfatos. La tasa de aclaramiento metabólico de etinilestradiol es de aproximadamente 5 ml/min/kg.

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo de CYP3A4/5, CYP2C8, y CYP2J2.

Eliminación

Etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria:biliar de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado estacionario

Las condiciones en estado estacionario se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de aproximadamente 2,0 a 2,3.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de drospirenona y etinilestradiol se limitaron a los asociados a la acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad para la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales, considerados como específicos de especie. Tras la exposición a dosis de drospirenona superiores a las de las usuarias de Drosurelle Diario, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos activos (comprimidos rosas)

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Povidona K30
Croscarmelosa sódica
Polisorbato 80
Estearato de magnesio

Cubierta

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Comprimidos placebo (comprimidos blancos)

Núcleo del comprimido

Lactosa anhidra
Povidona K30
Estearato de magnesio

Cubierta

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres con lámina de aluminio de apertura mediante presión y película de PVC/PVDC.

Tamaños de envase:

1 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

2 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

3 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

6 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

13 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Effik, S.A.
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.039

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/marzo/2011

Fecha de la última renovación: 16/noviembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>