

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daylette 3 mg / 0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

24 comprimidos recubiertos con película (activos) de color blanco o casi blanco:

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 48,53 mg de lactosa monohidrato y 0,070 mg de lecitina de soja.

4 comprimidos recubiertos con película placebo (inactivos) de color verde:

El comprimido no contiene principios activos.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,26 mg de lactosa y 0,003 mg de amarillo sunset FCF (E110).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido activo es un comprimido recubierto con película blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, con un diámetro aproximado de 6 mm. “G73” grabado en una cara, la otra cara sin grabado.

El comprimido placebo es un comprimido recubierto con película verde, redondo, biconvexo, con un diámetro aproximado de 6 mm, sin grabado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Daylette 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 Daylette 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 Daylette**

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Los comprimidos se toman de forma continua. Se debe tomar un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada blíster posterior debe iniciarse después del último comprimido del blíster previo. El sangrado de retirada suele empezar el día 2-3 después de empezar a tomar los comprimidos verdes de placebo (última fila) y puede no haber concluido antes de empezar el siguiente blíster.

### **Cómo empezar a tomar Daylette**

- *Cuando no se han tomado anticonceptivos hormonales previamente (en el último mes)*

Los comprimidos deben empezar a tomarse el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- *Cuando se cambia desde un método con anticonceptivos hormonales combinados (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico):*

Es preferible que la mujer empiece a tomar Daylette el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) del AOC previo, y como muy tarde el día posterior al intervalo habitual sin comprimidos o de comprimidos de placebo del AOC previo. Cuando se haya utilizado un anillo vaginal o de un parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Daylette de forma preferente el día de su retirada, y como muy tarde cuando debería haberse producido la siguiente aplicación.

- *Cuando se cambia desde un método que sólo tiene progestágenos (anticonceptivo hormonal, inyección o implante que sólo contienen progestágenos) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progesterona:*

La mujer puede cambiarse cualquier día desde el anticonceptivo que sólo contiene progestágeno (desde un implante o el DIU el día de su retirada, desde un inyectable cuando tocarse la siguiente inyección) pero en todos estos casos debe aconsejarse la utilización adicional de un método de barrera los primeros 7 días que tome los comprimidos.

- *Después de un aborto en el primer trimestre*

La mujer puede empezar a tomarlo inmediatamente. Si lo hace así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

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

A la mujer se le debe aconsejar que empiece a tomar Daylette el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empieza más tarde, a la mujer también se le debe recomendar que utilice de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AOC, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

### **Procedimiento a seguir en caso de que se olvide tomar algún comprimido**

Los comprimidos de placebo (comprimidos verdes) de la última fila (4ª) del blíster pueden ignorarse. No obstante, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente la fase de toma de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones sólo son aplicables **cuando se olvida tomar comprimidos activos**:

Si la mujer se retrasa **menos de 24 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde, y el resto de los comprimidos los debe tomar a la hora habitual.

Si se demora **más de 24 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de que se olviden comprimidos se deben seguir estas dos reglas básicas:

1. El intervalo recomendado de comprimidos sin hormona es de 4 días, la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días;
2. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para obtener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Según esto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

- **Día 1-7**  
La mujer deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, la posibilidad de un embarazo se debe tener en cuenta. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuánto más cerca estén de la fase de los comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.
- **Día 8-14**  
La mujer deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar a la mujer que utilice métodos adicionales durante 7 días.
- **Día 15-24**  
El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente por la proximidad de la fase de toma de los comprimidos de placebo. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos. Por consiguiente, si la mujer sigue una de las dos opciones siguientes, no será necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente durante los 7 días previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos opciones y también utilizará un método anticonceptivo adicional durante los 7 días siguientes.
  1. La mujer deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual hasta que se hayan terminado los comprimidos activos. Los 4 comprimidos verdes de placebo deberán desecharse. Se debe empezar a tomar inmediatamente el siguiente blíster. Es poco probable que la mujer tenga su sangrado de retirada antes del final de los comprimidos activos del segundo blíster, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado por disrupción los días que esté tomando los comprimidos.

2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos activos del blíster actual. Después deberá tomar los comprimidos verdes de placebo durante 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y después continuará con el siguiente blíster.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y después no tiene su sangrado de retirada en la fase de toma de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

### **Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de problemas gastrointestinales severos (por ejemplo, vómitos y diarrea), la absorción puede que no sea completa y se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.

Si aparecen vómitos 3-4 horas después de tomar el comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido (de sustitución) tan pronto como sea posible. El nuevo comprimido debe tomarse si es posible en las 24 horas posteriores a la toma habitual del comprimido. Si han pasado más de 24 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2 “Procedimiento a seguir en caso de que se olvide tomar algún comprimido”. Si la mujer no quiere modificar su programa normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blister.

### **Cómo retrasar una hemorragia por privación**

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con el siguiente blíster de Daylette sin tomar los comprimidos de placebo del blíster actual. Esta extensión puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo blíster. Durante la extensión la mujer puede presentar hemorragia intermenstrual o manchado. Después de la fase de comprimidos de placebo se debe restablecer la toma normal de Daylette.

Para cambiar su periodo a otro día de la semana distinto del habitual en la pauta actual, se le puede aconsejar a la mujer que acorte el siguiente periodo de comprimidos de placebo el número deseado de días. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente hemorragia por privación, y de que tenga hemorragia intermenstrual o manchado mientras tome el segundo blíster (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

### **4.3. Contraindicaciones**

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. Si alguna de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de AHCs, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad al cacahuete o a la soja.
- 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 arterial (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 anticardiolipina, 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 mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de tumores malignos influenciados por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

Está contraindicado el uso concomitante de Daylette con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir 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 Daylette.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se le debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Daylette.

En caso de confirmación o sospecha de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciarse un tratamiento anticoagulante, deben iniciarse medidas anticonceptivas alternativas adecuadas debido a la teratogenicidad del tratamiento 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 Daylette 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 Daylette, 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.**

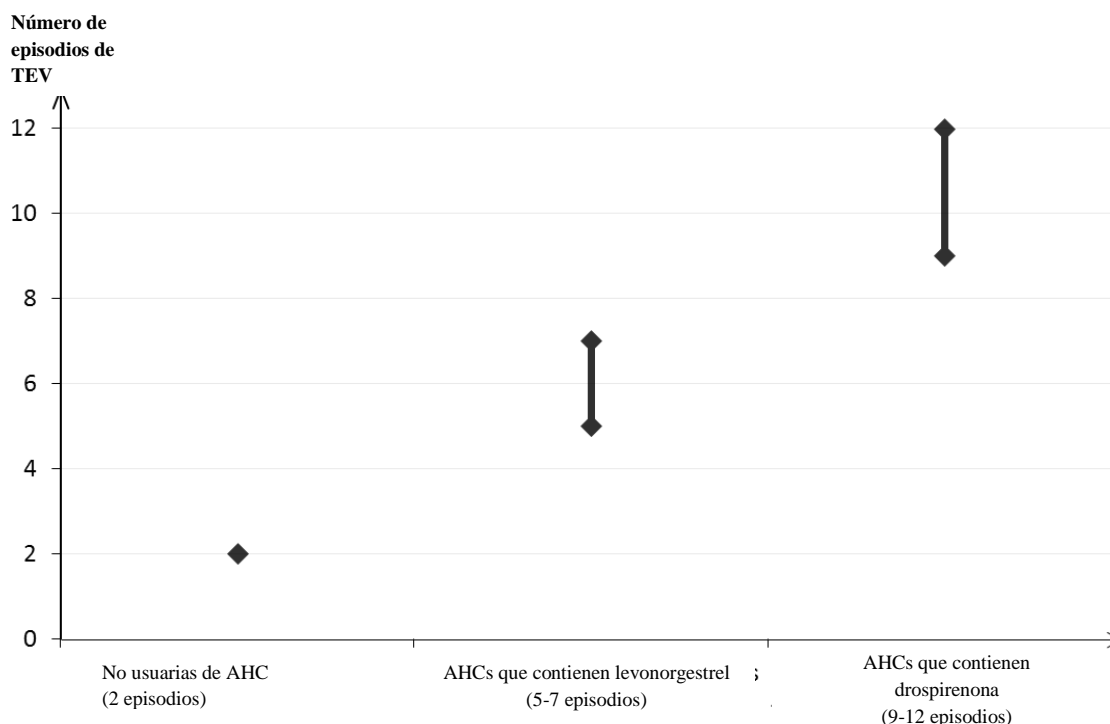
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> 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 período 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



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., 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).

Daylette 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).

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

**Tabla: Factores de riesgo de TEV**

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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.  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.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (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 Daylette.
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 período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, 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 cardíacos 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). Daylette 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**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
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 <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.  Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista



arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	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 prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) pueden motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso 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 informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente utilizan AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño comparado con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de que exista

una relación causal. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres usuarias de AOC tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en mujeres no usuarias.

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

Con la utilización de los AOC de dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. Queda por confirmar si esto también es aplicable a los AOC de dosis más bajas.

- Otras patologías

El estado de ánimo deprimido y la depresión son reacciones adversas bien conocidas del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido del comportamiento suicida y el suicidio. Se debe indicar 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.

El componente progestágeno de este producto es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se debe esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico en algunas pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la administración de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda comprobar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presentan insuficiencia renal y un potasio sérico previo al tratamiento en el intervalo de referencia superior, y particularmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de padecerla, pueden tener un riesgo mayor de pancreatitis al utilizar AOC.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial de muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sólo en estos casos raros está justificada una suspensión inmediata del AOC. Si, durante el uso de un AOC en hipertensión preexistente, los valores de presión arterial elevados de forma constante o un aumento significativo de la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, el AOC debe retirarse. Si se consigue alcanzar valores normales de tensión arterial con el tratamiento antihipertensivo se puede reanudar el uso de AOC cuando se considere apropiado.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o empeorar tanto con el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con la colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con la colestasis, que ocurrió previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales, hace necesario 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 la necesidad de modificar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AOC en dosis baja (que contienen <0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, particularmente en la etapa inicial del uso de AOC.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de AOC.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con Daylette, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Daylette 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 naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

### **Disminución de la eficacia**

La eficacia de los AOC puede verse reducida en caso de, p. ej., olvido de comprimidos activos (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección 4.2) o medicación concomitante (ver sección 4.5).

### **Disminución del control del ciclo**

Con todos los AOC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular solo tiene sentido después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para excluir malignidad o embarazo. Estas medidas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede que no producirse el sangrado por privación durante la fase de comprimidos placebo. Si el AOC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que

la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado por privación o si no se han producido dos sangrados por privación, se debe descartar el embarazo antes de continuar con el uso de AOC.

### **Excipientes**

Los comprimidos recubiertos activos contienen 48,53 mg de lactosa monohidrato y los inactivos contienen 37,26 mg de lactosa por comprimido recubierto. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos recubiertos activos contienen 0,07 mg de lecitina de soja por comprimido. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Los comprimidos recubiertos placebo pueden producir reacciones alérgicas porque contienen colorante amarillo sunset FCF (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

### 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 lo tanto las usuarias de Daylette deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágenos o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Daylette puede reiniciarse dos semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

### Interacciones farmacocinéticas

- Efectos de otros medicamentos sobre Daylette  
Pueden producirse interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsomales que pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y que pueden provocar hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo.

### Manejo

La inducción enzimática se puede observar después de unos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa en unas pocas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante unas 4 semanas.

### Tratamiento de corta duración

Las mujeres con tratamiento con fármacos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo que dure el tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su

suspensión. Si el tratamiento se prolonga más allá del final de los comprimidos activos del blister de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y se debe iniciar inmediatamente el siguiente envase con AOC.

#### Tratamiento de larga duración

En mujeres que reciben tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

En la literatura se han descrito de las siguientes interacciones.

#### *Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOC (disminución de la eficacia de los AOC por la inducción enzimática), por ejemplo:*

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

#### *Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC:*

Cuando se administran a la vez que los AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa no nucleosídica, incluidas las 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 lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para el VIH/VHC con el fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, deben utilizar 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 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<sub>(0-24h)</sub> 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 de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efecto de Daylette sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Basándose en estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo*, en mujeres voluntarias que utilizaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, es poco probable que se

produzca una interacción clínicamente relevante de drospirenona 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, lo que conduce a un aumento débil (p.ej., teofilina) o moderado (p.ej. tizanidina) de su concentración plasmática.

- **Otras formas de interacción**

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE no mostró un efecto significativo sobre el potasio sérico. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Daylette con antagonistas de la aldosterona o de diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe analizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también la sección 4.4.

- **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina y en la aldosterona plasmáticas inducido por su leve actividad antiminerlocorticoide.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Daylette no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el uso de Daylette, el medicamento debe retirarse inmediatamente. Estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC se tomaron sin darse cuenta durante el embarazo.

Estudios en animales han mostrado efectos indeseables durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En base a estos datos en animales, no se pueden excluir las reacciones adversas debidas a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con los AOC durante el embarazo no proporcionó evidencia de un efecto adverso real en humanos.

Los datos disponibles sobre el uso de drospirenona/etinilestradiol durante el embarazo son demasiado limitados para permitir extraer conclusiones sobre los efectos negativos de drospirenona/etinilestradiol en el embarazo, la salud del feto o del neonato. Hasta la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

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

### Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AOC, ya que pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por tanto, en general no debe recomendarse el uso de AOC hasta que la

madre lactante haya destetado completamente a su hijo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche durante el uso de AOC. Estas cantidades pueden afectar al niño.

### Fertilidad

Daylette está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la reanudación de la fertilidad, ver la sección 5.1.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos en 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**

Para conocer las reacciones adversas graves en usuarias de AOC ver la sección 4.4.

Durante el uso de drospirenona/etinilestradiol se han notificado las siguientes reacciones adversas:

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas según el Sistema de clasificación por órganos MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. El término MedDRA más adecuados utilizado para describir una determinada reacción y sus síntomas y enfermedades relacionadas.

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ )	Rara ( $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$ )	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Candidiasis	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia, Trombocitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica	Hipersensibilidad Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido



<b>Trastornos endocrinos</b>			Trastorno endocrino	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Aumento de apetito, Anorexia, Hiperpotasemia, Hiponatremia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Labilidad emocional	Depresión, Nerviosismo Somnolencia	Anorgasmia, Insomnio	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareo, Parestesias	Vértigo, Temblor	
<b>Trastornos oculares</b>			Conjuntivitis, Ojo seco, Trastornos de los ojos	
<b>Trastornos cardiacos</b>			Taquicardia	
<b>Trastornos vasculares</b>		Migraña Varices, Hipertensión	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA) Flebitis, Trastorno vascular, Epistaxis, Síncope	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Dolor abdominal, Vómitos, Dispepsia, Flatulencia, Gastritis, Diarrea	Aumento de tamaño del abdomen, Trastorno gastrointestinal, Plenitud gastrointestinal, Hernia de hiato, Candidiasis oral, Estreñimiento, Boca seca	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Dolor biliar, Colecistitis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Acné, Prurito, Exantema	Cloasma, Eczema, Alopecia, Dermatitis acneiforme, Piel seca,	Eritema multiforme

			Eritema nodoso, Hipertrichosis, Trastorno cutáneo, Estrías cutáneas, Dermatitis de contacto, Dermatitis por fotosensibilidad, Nódulo cutáneo	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		Dolor de espalda, Dolor en una extremidad, Calambres musculares		
<b>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</b>	Dolor mamario, Metrorragia*, Amenorrea	Candidiasis vaginal, Dolor pélvico, Aumento del tamaño de las mamas, Mama fibroquística, Sangrado uterino/vaginal*, Flujo vaginal, Sofocos, Vaginitis, Trastorno de la menstruación, Dismenorrea, Hipomenorrea, Menorragia, Sequedad vaginal, Tinción de Papanicolau dudosa Disminución de la libido	Dispareunia, Vulvovaginitis, Sangrado postcoital, Sangrado por privación, Quiste mamario, Hiperplasia de mama, Neoplasia de mama, Pólipo cervical, Atrofia endometrial, Quiste ovárico, Aumento del tamaño del útero	
<b>Trastornos generales y del lugar de administración</b>		Astenia, Aumento de la sudoración, Edema (edema generalizado, edema periférico, edema facial)	Malestar	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso	Disminución de peso	

\*Las irregularidades del sangrado suelen desaparecer al mantener el tratamiento de forma continuada.

#### Descripción de 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 mujeres que usan AOC, que se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- trastornos tromboembólicos venosos.
- trastornos tromboembólicos arteriales.
- hipertensión;
- tumores hepáticos;
- aparición o empeoramiento de trastornos para los que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestásica;
- cloasma;
- las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad;
- los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta muy ligeramente entre las usuarias de AOC. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la relación causal con el uso de AOC. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

#### *Interacciones*

La interacción de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales puede dar lugar a hemorragia intermenstrual y/o fallo anticonceptivo (ver sección 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

Todavía no se han registrado casos de sobredosis con drospirenona/etinilestradiol. En base a la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente podrían producirse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos activos son: náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquia, si accidentalmente toman el medicamento. No existen antídotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: *hormonas sexuales y moduladores del sistema genital*: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Código ATC: G03AA12

Índice de Pearl de fracaso del método: 0,41 (límite superior de confianza de dos colas al 95%: 0,85).

Índice de Pearl total (fallo del método + fallo de la paciente): 0,80 (límite superior de confianza de dos colas al 95%: 1,30).

## Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de drospirenona/etinilestradiol se basa en la interacción de varios factores, siendo los más importantes la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

En un estudio de inhibición de la ovulación de 3 ciclos que comparó drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg en una pauta de 24 días y una pauta de 21 días, la pauta de 24 días se asoció con una mayor supresión del desarrollo folicular. Después de introducir de forma intencionada errores de dosificación durante el tercer ciclo de tratamiento, una mayor proporción de mujeres en la pauta de 21 días presentó actividad ovárica, incluyendo ovulaciones por escape en comparación con las mujeres que tomaron la pauta de 24 días. La actividad ovárica volvió a los niveles previos al tratamiento durante el ciclo posterior al tratamiento en el 91,8% de las mujeres que tomaron el régimen de 24 días.

Drospirenona/etinilestradiol es un anticonceptivo oral combinado con etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. En dosis terapéutica, la drospirenona también posee propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. No tiene actividad estrogénica, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto confiere a la drospirenona un perfil farmacológico que se asemeja mucho al de la hormona natural progesterona.

Estudios clínicos indican que las propiedades antimineralocorticoides leves de drospirenona/etinilestradiol dan lugar a un efecto antimineralocorticoide leve.

Se realizaron dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de drospirenona y etinilestradiol en mujeres con acné vulgar moderado.

Después de seis meses de tratamiento, en comparación con placebo, drospirenona/etinilestradiol mostró una reducción estadísticamente significativa mayor del 15,6% (49,3% frente al 33,7%) en lesiones inflamatorias, del 18,5% (40,6% frente al 22,1%) en lesiones no inflamatorias, y del 16,5% (44,6% frente al 28,1%) en el recuento total de lesiones. Además, un mayor porcentaje de sujetos, el 11,8% (18,6% frente al 6,8%), presentó una valoración “limpia” o “casi limpia” en la escala ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### • Drospirenona

#### Absorción

La drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápida y casi completamente. Las concentraciones máximas del principio activo en suero de aproximadamente 38 ng/ml se alcanzan al alrededor de 1-2 horas después de la ingestión única. La biodisponibilidad oscila entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad de drospirenona.

#### Distribución

Tras la administración oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen con una semivida terminal de 31 horas. Drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo el 3-5% de las concentraciones séricas totales del principio activo están presentes como esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no influye en la fijación de drospirenona a proteínas séricas. El volumen de distribución aparente medio de drospirenona es de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformación

La drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración oral. Los principales metabolitos plasmáticos son la forma ácida de drospirenona, generada por la apertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formado por reducción y subsiguiente 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, 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 excreta solo en cantidades traza en forma inalterada. Los metabolitos de drospirenona se excretan con las heces y la orina en una proporción de excreción de aproximadamente 1,2 a 1,4. La semivida de excreción de metabolitos en la orina y las heces es aproximadamente de 40 h.

### Condiciones de estado estacionario

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

### Poblaciones especiales

#### *Efecto de la insuficiencia renal*

Los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr), 50-80 ml/min) fueron comparables a los de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona fueron por término medio un 37 % superiores en mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr, 30-50 ml/min) en comparación con los de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona también fue bien tolerado por las mujeres con insuficiencia renal de leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentración sérica de potasio.

#### *Efecto de la insuficiencia hepática*

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

#### *Grupos étnicos*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de drospirenona o etinilestradiol entre mujeres japonesas y caucásicas.

### Etinilestradiol

### Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/ml se alcanzan 1-2 horas siguientes a la administración oral única. La

biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso es de aproximadamente el 60%. La ingestión simultánea de alimentos redujo la biodisponibilidad de etinilestradiol en aproximadamente el 25% de los sujetos investigados mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

### Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 24 horas. El etinilestradiol se une en gran medida a albúmina sérica (aproximadamente el 98,5%) aunque de forma inespecífica, e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y de la globulina fijadora de corticoides (CBG). Se determinó un volumen aparente de distribución de unos 5 l/kg.

### Metabolismo o Biotransformación

El etinilestradiol está sujeto a un importante metabolismo de primer paso intestinal y hepático. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de aclaramiento metabólico del etinilestradiol es aproximadamente de 5 ml/min/kg.

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

### Eliminación

El etinilestradiol no se excreta en forma inalterada de forma significativa. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria biliar de 4:6. La semivida de excreción de metabolitos es aproximadamente de 1 día.

### Condiciones de estado estacionario

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En animales de laboratorio, los efectos de drospirenona y de etinilestradiol se limitaron a los asociados con la acción farmacológica reconocida. En particular, los estudios de toxicidad en reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales que se consideran específicos de la especie. Con exposiciones superiores a las de las usuarias de drospirenona/etinilestradiol, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido (activo):

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Copolímero de alcohol polivinílico y macrogol

Estearato de magnesio.

Recubrimiento (activo):

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Macrogol 3350  
Lecitina (soja)

Núcleo del comprimido (placebo):

Celulosa microcristalina  
Lactosa  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra.

Recubrimiento (placebo):

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Índigo carmín (E132)  
Amarillo de quinolina (E104)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Amarillo sunset FCF (E110).

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

2 años

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Daylette 3 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG están envasados en blísteres de PVC/PE/PVDC-Al incoloros y transparentes. Los blísteres se acondicionan en cajas de cartón con un prospecto, una funda para el blister y etiquetas adhesivas con los días de la semana en cada uno.

Tamaños de envase:

1×(24+4) comprimidos recubiertos con película  
3×(24+4) comprimidos recubiertos con película  
6×(24+4) comprimidos recubiertos con película  
13×(24+4) comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.



## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

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**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest,  
Gyömrői út 19-21  
Hungría

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

74497

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

Diciembre de 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2023

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