

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drelle 0,02 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

24 comprimidos con película de color rosa (comprimidos activos):

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

#### Excipiente con efecto conocido:

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

4 comprimidos recubiertos con película placebo (inactivos) de color blanco. Los comprimidos no contienen principios activos.

#### Excipiente 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.

El comprimido activo es de color rosa, redondo y recubierto con película con un diámetro de 5,7 mm.

El comprimido placebo es de color blanco, redondo y recubierto con película con un diámetro de 5,7 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Drelle 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 Drelle con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **¿Cómo tomar Drelle?**

Los comprimidos se deben tomar 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 consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación suele dar comienzo de

2 a 3 días después de empezar a tomar los comprimidos placebo (última fila) y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase.

### ¿Cómo comenzar a tomar Drelle?

– Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal (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 la hemorragia menstrual).

– Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

La mujer debe empezar a tomar Drelle preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene 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 comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Drelle preferiblemente 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 (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI).

La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día (si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección) en todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

– Tras un aborto en el primer trimestre.

La mujer puede empezar a tomar Drelle 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 Drelle entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOCs, o bien esperar hasta su primer período menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

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

El olvido de la toma de los comprimidos placebo de la última fila del blíster (4ª) no tiene consecuencias. No obstante, éstos se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de toma de comprimidos placebo. Las siguientes recomendaciones se refieren sólo al **olvido de comprimidos activos**:

Si se retrasa **menos de 24 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 tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 24 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. 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-hipofisiario-ovárico.

Según esto, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

– Día 1 a 7

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 restantes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha 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 de la fase de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

– Día 8 a 14

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 restantes 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 le aconsejará que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

– Día 15 a 24

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de toma de comprimidos placebo.

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, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. El paciente 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 restantes a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 4 comprimidos placebo de la última fila se deben desechar. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final de la toma de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. Entonces, se debe tomar los comprimidos placebo de la última fila durante 4 días como máximo, incluidos los días en que olvidó los comprimidos y continuar con el siguiente envase.

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

### **Recomendación en caso de alteraciones 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 a 4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, dentro de las 24 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 24 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase.

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

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro blíster de Drelle sin tomar los comprimidos 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 por privación o manchado. Posteriormente, la toma regular de Drelle se reanuda tras el período habitual de toma de comprimidos placebo.

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

Vía de administración: uso oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones.. Si cualquiera de estos cuadros 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 antitrombótica 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 del mismo (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, 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 (p. ej., 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.
- En el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 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 Drelle.

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 Drelle.

En caso de confirmación o sospecha de TEV o TEA, se debe interrumpir el uso de AHC. En caso de que se haya iniciado la terapia anticoagulante, se deben iniciar medidas anticonceptivas alternativas adecuadas debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

##### Trastornos circulatorios

##### **Riesgo de tromboembolismo venoso**

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 Drelle 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 Drelle, 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.**

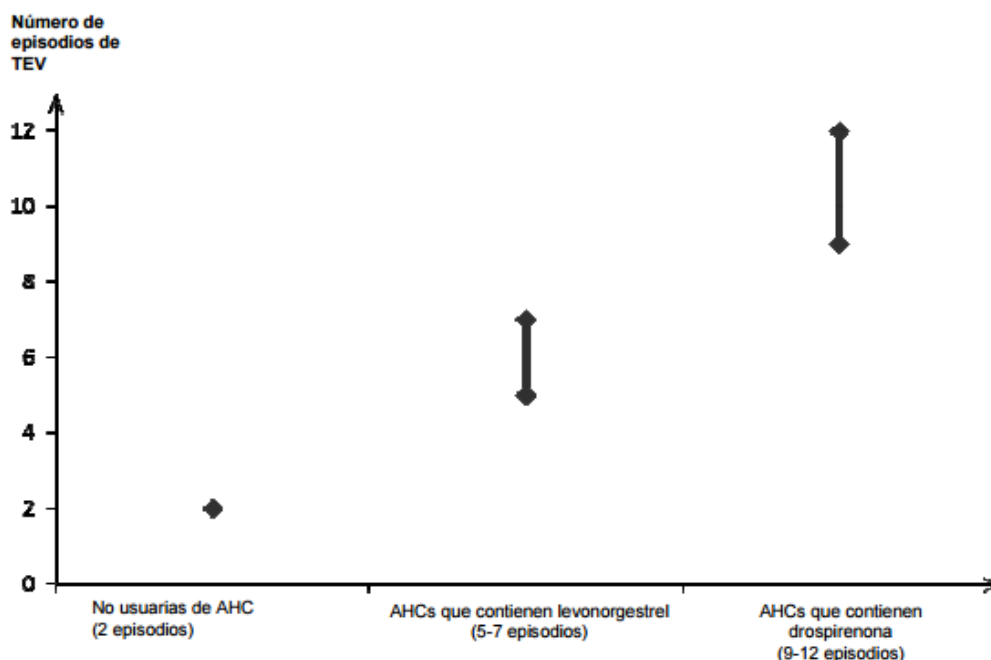
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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 TEV 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, como 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).

Drelle 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

<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.

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 <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, 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 comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar 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 Drelle.
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). Drelle 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 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 prodromático 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 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 asociado un aumento del riesgo de cáncer cervical al uso de AOCs 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 AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la discontinuación de los AOCs. 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 AOCs 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 AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOCs 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 AOCs. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOCs y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

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

### **Otras afecciones**

El componente progestágeno de Drelle es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico realizado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron de forma leve, aunque no significativa, durante la toma de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en el límite superior de los valores de referencia, principalmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5.

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

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, son raros los casos con relevancia clínica. La discontinuación inmediata del uso de AOCs sólo está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC en pacientes con hipertensión preexistente se observan valores constantemente elevados de la presión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, puede reanudarse la toma de AOC si se considera apropiado.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero los datos relativos a su asociación con los AOCs no son concluyentes: 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.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o un prurito asociado a colestasis que se hayan manifestado previamente durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de los AOCs.

Aunque los AOCs pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario alterar la pauta terapéutica en diabéticas que usan AOCs a dosis bajas (con  $< 0,05$  mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante el uso de AOC se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

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

### **Advertencias sobre excipientes**

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

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drelle, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión 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 a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drelle 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.

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

### **Alanina aminotransferasa elevada**

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más

frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

### **Disminución de la eficacia**

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

### **Reducción del control de los ciclos**

Todos los AOCs pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen tras ciclos previos regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante la fase de toma de los comprimidos placebo. Si el AOC se ha tomado siguiendo 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 siguiendo estas indicaciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando el AOC.

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

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

- Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Drelle deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p.ej., los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Drelle se puede utilizar 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

- Influencia de otros medicamentos sobre Drelle

Se pueden producir 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.

### Manejo

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

### Tratamiento de corta duración

Las mujeres con tratamiento con medicamentos inductores de enzimas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo que se administre el tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su retirada. Si el tratamiento se extiende más allá del final de los comprimidos del blister de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y comenzar el siguiente envase con AOC directamente.

### Tratamiento de larga duración

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

Las siguientes interacciones han sido comunicadas a través de la literatura médica.

*Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC (disminución de la eficacia de AOCs por inducción enzimática) p.ej.:*

Barbituratos, 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 de la transcriptasa inversa no nucleosídica, incluyendo las combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones en plasma de estrógenos o progestinas. El siguiente efecto de estos cambios puede ser clínicamente significativo en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para 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 de la transcriptasa inversa no nucleosídica, 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 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 (0-24h) 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 conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efecto de Drelle sobre otros medicamentos

Los ACOs pueden afectar al metabolismo de determinados principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Basándose en estudios de interacción *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 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 conduciendo a un aumento débil (p.ej. teofilina) o moderado (p.ej. tizanidina) en su concentración plasmática..

- Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, la utilización concomitante de drospirenona y de los inhibidores de la ECA o los AINEs no dio lugar a un efecto significativo sobre el potasio sérico. No obstante, no se ha estudiado la utilización concomitante de Daylette con antagonistas de 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

La utilización 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 lipídicas o de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal para los valores de laboratorio. Drospirenona da lugar a un incremento de la actividad plasmática de renina y en la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

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

##### Embarazo

Drelle no está indicado durante el embarazo.

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

En estudios con animales se han observado reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En función de estos datos en animales, no se pueden descartar las reacciones adversas debidas a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOCs durante el embarazo no proporciona datos indicativos de una reacción adversa en humanos.

Los datos disponibles acerca del uso de drospirenona/etinilestradiol durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a las reacciones adversas de Drelle sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha de hoy, 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 Drelle (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOCs, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el uso de AOCs hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOCs pueden

eliminarse a través de la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño.

### Fertilidad

Drelle está indicado para la prevención del embarazo. Para ver la información sobre el retorno a la fertilidad, ver la sección 5.1.

### **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 AOCs.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Durante la utilización de drospirenona/etinilestradiol se ha informado de las siguientes reacciones adversas farmacológicas:

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

<b>Clasificación de órganos del sistema (MedDRA versión 9.1)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
<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
<b>Trastornos endocrinos</b>			Trastorno endocrino	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			Aumento del apetito Anorexia Hipercalemia Hiponatremia	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Labilidad emocional	Depresión Nerviosismo Somnolencia	Anorgasmia Insomnio	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareo Parestesia	Vértigo Temblor	

<b>Trastornos oculares</b>			Conjuntivitis Sequedad ocular Trastorno ocular	
<b>Trastornos cardiacos</b>			Taquicardia	
<b>Trastornos vasculares</b>		Migraña Vena varicosa 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 Sequedad de boca	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Dolor biliar Colecistitis	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Acné Prurito Erupción	Cloasma Eccema Alopecia Dermatitis acneiforme Sequedad de piel Eritema nodoso Hipertrichosis Trastorno cutáneo Estrías Dermatitis de contacto Dermatitis por fotosensibilidad Nódulo cutáneo	Eritema multi-forme



<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda Dolor en las extremidades Calambres musculares		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Dolor mamario Metrorragia* Amenorrea	Candidiasis vaginal Dolor pélvico Aumento del tamaño de las mamas Mama fibroquística Sangrado uterino/ vaginal* Secreción genital Sofocos Vaginitis Trastorno menstrual Dismenorrea Hipomenorrea Menorragia Sequedad vaginal Frotis de Papanicolau sospechoso. Disminución de la libido.	Dispareunia Vulvovaginitis Sangrado post-coital Sangrado por privación Quiste mamario Hiperplasia mamaria Neoplasia mamaria Pólipo cervical Atrofia endometrial Quiste ovárico Aumento del tamaño del útero	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia Aumento de la sudoración Edema (edema generalizado, edema periférico, edema facial)	Malestar	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso	Pérdida de peso	

\*las irregularidades del sangrado suelen remitir al continuar el tratamiento.

### 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 acontecimientos adversos graves en las mujeres usuarias de AOCs, que se detallan en la sección 4.4:

- trastornos tromboembólicos venosos,
- trastornos tromboembólicos arteriales,
- 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 requerir la discontinuación del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOCs es ligeramente mayor. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada 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: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis con Drelle. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos son: náuseas, vómitos y, en las chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

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

El efecto anticonceptivo de Drelle 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.

En un estudio de 3 ciclos de ovulación comparando drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg en un régimen de 24 días y un régimen de 21 días, el régimen de 24 días fue asociado con una mayor supresión del desarrollo folicular. Después de introducir de forma intencionada errores de dosis durante el tercer ciclo del tratamiento, una mayor proporción de mujeres en el régimen de 21 días presentó actividad ovárica, incluyendo ovulaciones por escape en comparación con las mujeres que tomaban el régimen de 24 días. La actividad ovárica retornó a los niveles previos al tratamiento durante el ciclo posterior al tratamiento en el 91,8% de las mujeres que tomaban el régimen de 24 días.

Drelle 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 antiglucocorticoide. 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 drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

Se realizaron dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg en mujeres con acné vulgar moderado.

Tras 6 meses de tratamiento, en comparación con el placebo, drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg mostró una disminución significativamente mayor desde el punto de vista estadístico de las lesiones inflamatorias en un 15,6% (49,3% frente a 33,7%), de las lesiones no inflamatorias en un 18,5 % (40,6 % frente a 22,1%) y de los recuentos de lesiones totales en un 16,5% (44,6% frente a 28,1%). Además, un mayor porcentaje de sujetos, 11,8% (18,6% frente a 6,8%), mostró una calificación de “limpia” o “casi limpia” en la escala *Investigator’s Static Global Assessment (ISGA)*.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Drospirenona

#### Absorción

Drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápidamente y de forma casi total. Tras la administración de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas de principio activo de aproximadamente 38 ng/ml entre 1–2 h después de la ingestión. La biodisponibilidad es de 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 séricos de drospirenona disminuyen con una semivida de 31 h. Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG, globulina fijadora

de corticoides). Sólo el 3–5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de 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 ampliamente tras su administración por vía oral. Los principales metabolitos en plasma son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5–dihidro–drospirenona–3–sulfato, formados 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 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 séricas máximas de drospirenona en estado de equilibrio 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 y el intervalo de administración.

### 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 en mujeres con alteración renal moderada (CLcr, 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 las 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 oral (CL/F) disminuyó aproximadamente un 50 % en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, comparado con las voluntarias 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 niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espirolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a la hipercalcemia), no se observó un incremento en 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 su administración oral. Tras la administración oral de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/ml entre 1–2 h 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 del 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 de forma no 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 determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg.

### Biotransformación

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 y sulfato. La tasa de aclaramiento metabólico de etinilestradiol es de aproximadamente 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

Etinilestradiol no se elimina en forma inalterada en cantidad significativa. La proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos de etinilestradiol es de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

### Condiciones en estado estacionario

El 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 drospirenona 3 mg/etinilestradiol 0,020 mg, 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 (rosa)**

- **Núcleo del comprimido**
  - Lactosa monohidrato
  - Almidón de maíz pregelatinizado
  - Povidona K-30 (E1201)
  - Croscarmelosa sódica
  - Polisorbato 80

Estearato de magnesio (E572)

– **Recubrimiento del comprimido**

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

**Comprimidos placebo (blancos)**

– **Núcleo del comprimido**

Lactosa anhidra

Povidona K-30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

– **Recubrimiento del comprimido**

Alcohol polivinílico

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**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster transparente de color claro a ligeramente opaco de PVC/PVDC/AL. Cada blíster contiene 24 comprimidos activos recubiertos con película de color rosa y 4 comprimidos placebo recubiertos con película de color blanco.

Tamaños de envase:

1 x 28 comprimidos recubiertos con película

3 x 28 comprimidos recubiertos con película

6 x 28 comprimidos recubiertos con película

13 x 28 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

76.726

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

06/11/2012

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

Enero 2018