

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

##### Comprimidos rosas (comprimidos activos):

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

Excipiente con efecto conocido:

44 mg de lactosa monohidrato

##### Comprimidos blancos (comprimidos placebo):

El comprimido no contiene principios activos

#### Excipiente(s) con efecto conocido

89,5 mg de lactosa anhidra

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos activos: Comprimidos recubiertos con película, rosas, redondos

Comprimidos placebo: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: uso oral.

## Posología

### **Cómo tomar Drosbelalle Diario**

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster. La toma de comprimidos de Drosbelalle Diario 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 2–3 días después de empezar a tomar los comprimidos placebo (última fila) y es posible que no haya cesado antes de empezar el siguiente envase.

## Forma de administración

### **Cómo comenzar a tomar Drosbelalle Diario**

- 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 otro método anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

La mujer debe empezar a tomar Drosbelalle Diario al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin toma de hormonas (intervalo sin comprimidos o con comprimidos placebo) de su método anticonceptivo oral combinado previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Drosbelalle Diario preferentemente el día de su extracción, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

- Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora, inyección o implante basado sólo en progestágenos) o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (DIU).

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

- Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que empiece 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 AOC, o bien esperar hasta su primer período menstrual.

Para mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6.

### **Procedimiento a seguir en caso de no tomar algún comprimido**

El olvido de la toma de los comprimidos de última fila del blíster (comprimidos placebo) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos placebo.

La siguiente advertencia se refiere al olvido de de la toma de los comprimidos activos (filas 1 a 3 del blister):

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

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

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

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

- **Semana 1**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos 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, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos 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.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de 7 días 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. 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 a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) deben ser desechados. 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 privación en los días de toma de comprimidos.

2. También se debe recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. A continuación, debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) durante 7 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 comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

### **Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea grave), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3–4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos.

Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2. “Procedimiento a seguir en caso de no tomar algún comprimido”. 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 período, la mujer debe continuar con otro envase de Drosbelalle Diario 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 manchado o hemorragia intermenstrual. Posteriormente, la toma regular de Drosbelalle Diario se reanuda tras la fase de comprimidos placebo.

Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea, mayor

es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente manchado y hemorragia intermenstrual durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

### 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 de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
  
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos 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 pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Drosbelalle Diario.
- Drosbelalle Diario está contraindicado el uso concomitante 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 Drosbelalle Diario.

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

En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, se debe suspender el uso de AHC. En caso de iniciar un tratamiento anticoagulante, se deberá empezar un método de anticoncepción alternativo adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

### 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 Drosbelalle Diario pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Drosbelalle Diario, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

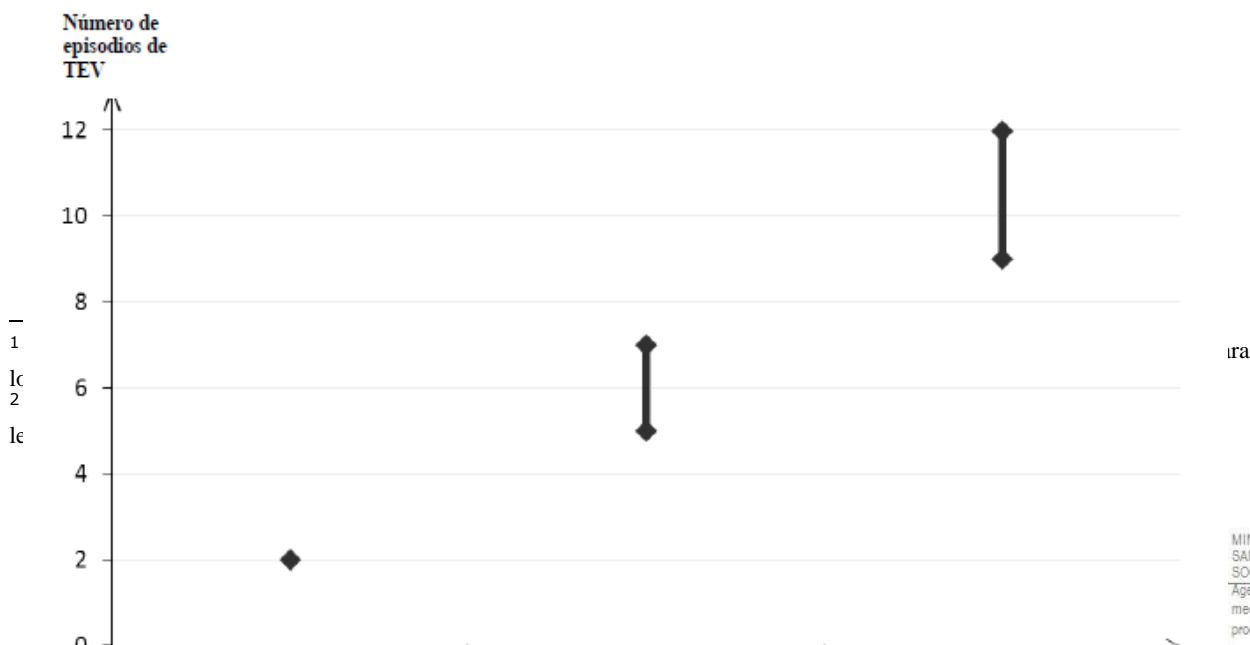
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se 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, 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).

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

**Tabla: Factores de riesgo de TEV**

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión &gt;4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>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.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drosbelalle Diario.</p>

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

**Tabla: Factores de riesgo de TEA**

<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 prodrómico 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 cervicouterino al uso de AOC durante largos períodos de tiempo;(> 5 años) ,sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

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

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

Con el uso de dosis altas de AOC (50 µ de etinilestradiol) el riesgo de cáncer de ovario y endometrio se reduce, aunque aún no se ha confirmado que esto se pueda extrapolar a dosis menores de AOC.

- **Otras situaciones**

El componente progestágeno de Drosbelalle Diario 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 moderado 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 sección 4.5.

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

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. La discontinuación inmediata del uso de AOC 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 AOC 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.

Los estrógenos exógenos puede provocar o agravar síntomas de angioedema hereditario y adquirido. Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática 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 AOC.

Aunque los AOC 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 AOC 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 AOC.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe 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.

Cada comprimido rosa contiene 44 mg de lactosa por comprimido, cada comprimido blanco contiene 89,5 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Exploración/consulta médica**

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

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

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

### **Disminución de la eficacia**

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

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

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), 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 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: La información de prescripción de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar posibles interacciones.

- Efecto de otros medicamentos sobre Drosbelalle Diario

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

##### *Medidas a tomar*

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

##### *Tratamiento a corto plazo*

Las mujeres en tratamiento con medicamentos 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 de la terapia concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

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

##### *Tratamiento a largo plazo*

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

Las siguientes interacciones han sido descritas en la literatura

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

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

##### *Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de los AOC*

Cuando se administran conjuntamente con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de 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, la información de prescripción de medicamentos concomitantes para VIH / VHC se debe consultar para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Los principales metabolitos de drospirenona en plasma humano son generados sin participación del citocromo P450. Los inhibidores de esta sistema enzimático no tendrán por tanto influencia en el metabolismo de drospirenona.

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 medicamento 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/voilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver secciones 4.3).

Por tanto, las mujeres que tomen Drosbelalle Diario deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Drosbelalle Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

#### *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.

#### *Efectos de Drosbelalle Diario sobre otros productos*

Los AOCs pueden influir en el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

Basándose en estudios de inhibición *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo 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 interacciones

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. No obstante, no ha sido estudiado el uso concomitante de Perluna Diario con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. (Ver sección 4.4).

#### Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos orales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antimineralcorticoide.

### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Drosbelalle Diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Drosbelalle Diario, 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 AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AHC fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

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

Los datos disponibles acerca del uso de Drosbelalle Diario mg durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a las reacciones adversas de Drosbelalle Diario 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 Drosbelalle Diario (ver sección 4.2 y 4.4)



## Lactancia

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

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

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

### 4.8. Reacciones adversas

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

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de Drosbelalle Diario:

**La siguiente tabla enumera las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (MedDRA SOCs).**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )>	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )>	Raras $\geq 10.000$ a $< 1/1.000$	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Candidiasis Herpes simple		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción alérgica	Asma	exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Aumento del apetito		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Inestabilidad emocional	Depresión Nerviosismo Trastornos del sueño Disminución de la libido		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Parestesia Mareo		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Hipacusia	
<b>Trastornos oculares</b>		Molestias visuales		



<b>Trastornos cardíacos</b>		Extrasístoles Taquicardia		
<b>Trastornos vasculares</b>		Embolia pulmonar Hipertensión Hipotensión Migrañas Venas varicosas	Tromboembolismo venoso (TEV), Tromboembolismo arterial (TEA)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Faringitis		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	Náuseas Vómitos Gastroenteritis Diarrea Estreñimiento Trastornos gastrointestinales		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Acné	Angioedema Alopecia Eccema Prurito Exantema Sequedad cutánea Seborrea Trastornos de la piel	Eritema nudoso Eritema multiforme	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de cuello Dolor en las extremidades Calambres musculares		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Cistitis		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Dolor de mama Aumento del tamaño de las mamas Dismenorrea Metrorragia	Neoplasia de mama Mama fibroquística Galactorrea Quiste ovárico Sofocos Trastornos menstruales Amenorrea Menorragia Candidosis vaginal Vaginitis Flujo vaginal Trastorno vulvovaginal Sequedad vaginal		

		Dolor pélvico Frotis de Papanicolau anormal		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema Astenia Dolor Sed excesiva Aumento de la sudoración		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	Pérdida de peso		

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

#### 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 AOC, 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, migraña, endometriosis, 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.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC 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*

Sangrado por disrupción y / o falla del método anticonceptivo puede ser el resultado de interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (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 Drosbelalle Diario. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos activos son: náuseas, vómitos y, 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 por promedio de falla: 0,11 (límite superior, intervalo de confianza del 95%, 0,60%).

Índice de Pearl: 0,31 (límite superior, intervalo de confianza del 97,5%: 0,91)

### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

Drosbelalle Diario es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural

### Eficacia clínica y seguridad

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

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### **Drospirenona**

#### Absorción

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

## Distribución

Tras su administración por vía oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen con una semivida terminal de 31 horas.

Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo entre el 3% y el 5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión de drospirenona a las proteínas séricas. El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es de  $3,7 \text{ l/kg} \pm 1,2 \text{ l/kg}$ .

## Metabolismo

Drospirenona se metaboliza intensamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-Drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Una pequeña parte de drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4, y ha demostrado tener capacidad de inhibir esta enzima y también los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19, *in vitro*.

## Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de  $1,5 \text{ ml/min/kg} \pm 0,2 \text{ ml/min/kg}$ . 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 unas 40 horas.

## Condiciones en estado estacionario

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

## Poblaciones especiales de pacientes

### *Efecto de la insuficiencia renal*

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

hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en términos de niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a hiperpotasiemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

### *Grupos étnicos*

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

## **Etinilestradiol**

### Absorción

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de administración oral.

Tras la administración de una única dosis, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 33 pg/ml al cabo de 1-2 horas después de la ingestión. Etinilestradiol está sujeto a un intenso metabolismo de primer paso, que muestra grandes variaciones de unos individuos a otros. La biodisponibilidad absoluta es del 60% aproximadamente. La ingesta concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad de etinilestradiol aproximadamente en el 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 está caracterizada por una semivida de aproximadamente 24 horas. Etinilestradiol se une, mayoritariamente pero no de forma específica, a la albúmina sérica (aproximadamente en un 98,5%), e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y de la globulina fijadora de corticoides (CBG). Se ha determinado un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg.

### Metabolismo o Biotransformación

La metabolización del etinilestradiol está sujeta a la conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza, principalmente, por hidroxilación aromática aunque se forman una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, que se presentan como metabolitos libres y como conjugados con glucuronides y sulfato. Etinilestradiol se metaboliza completamente (aclaramiento plasmático metabólico: 5 ml/min/kg).

### Eliminación

Etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. 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

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

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

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### **Comprimidos activos (comprimidos rosas):**

##### **Núcleo del comprimido:**

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

##### **Cubierta:**

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

#### **Comprimidos placebo (comprimidos blancos):**

##### **Núcleo del comprimido:**

Lactosa anhidra  
Povidona  
Estearato de magnesio

##### **Cubierta:**

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

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

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

Tamaños de envase:

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

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Exeltis Healthcare S.L.  
Avda. de Miralcampo 7.  
Polígono Industrial Miralcampo.  
19200. Azuqueca de Henares. Guadalajara.  
España

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

77272

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2013

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

Septiembre 2022