

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etinilestradiol/Drospirenona Stada 0,02 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película (24+4) EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 44 mg de lactosa monohidrato

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

El comprimido no contiene principios activos.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto 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 un comprimido recubierto de color rosa, redondo de 5,7 mm de diámetro. El comprimido placebo es un comprimido recubierto de color blanco, redondo de 5,7 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir etinilestradiol/drospirenona 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 etinilestradiol/drospirenona 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 etinilestradiol/drospirenona**

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

##### **Cómo comenzar a tomar etinilestradiol/drospirenona**

- 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 oral combinado (anticonceptivos orales combinados (AOC), anillo vaginal o parche transdérmicos)

La mujer debe empezar a tomar etinilestradiol/drospirenona 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 al finalizar la toma de los comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar etinilestradiol/drospirenona preferentemente el día de su retirada, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

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

La mujer puede sustituir cualquier día el comprimido basado sólo en progestágenos (si se trata de un implante o de un SLI, 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 si se olvida la toma de algún comprimido**

El olvido de la toma de los comprimidos placebo (4ª y última fila) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos placebo. Los siguientes consejos 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 e ingerir 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 hormonas es de 4 días, nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo–hipófisis–ovario.

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

- Día 1-7

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, 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.

- Día 8-14

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 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 15-24

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de 4 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. 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 4 comprimidos placebo de la última fila 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 (spotting) o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.
2. Suspender la toma de los comprimidos activos del envase actual. Entonces, tomar los comprimidos placebos 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 comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

### **Consejo en caso de alteraciones 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 (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 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 “Conducta a seguir si se olvida la toma de 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 etinilestradiol/drospirenona 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 disrupción o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de etinilestradiol/drospirenona 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 por privación durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### *Población pediátrica*

Etinilestradiol/drospirenona sólo está indicado después de la menarquia.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Etinilestradiol/drospirenona no está indicado después de la menopausia.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Etinilestradiol/drospirenona está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave. (Ver secciones 4.3 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Etinilestradiol/drospirenona está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o fallo renal agudo. (Ver secciones 4.3 y 5.2).

### Forma de administración

Vía oral

### **4.3. Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no se deben emplear en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHCs, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
  - o Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - o 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.
  - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - o 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)
  - o Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo (p. ej., infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho)
  - o Enfermedad cerebrovascular: ictus actual antecedentes de ictus o afección prodrómica (p., ej. accidente isquémico transitorio, AIT).

- o Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- o Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- o Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o 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, dependientes de los esteroides sexuales de forma conocida o sospechosa (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

Etinilestradiol/drospirenona está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 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 etinilestradiol/drospirenona.

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 etinilestradiol/drospirenona.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, el uso de AHC debe interrumpirse.

Si se ha iniciado un tratamiento anticoagulante, debe instaurarse un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

##### Trastornos circulatorios

##### Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como etinilestradiol/drospirenona 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 etinilestradiol/drospirenona 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.**

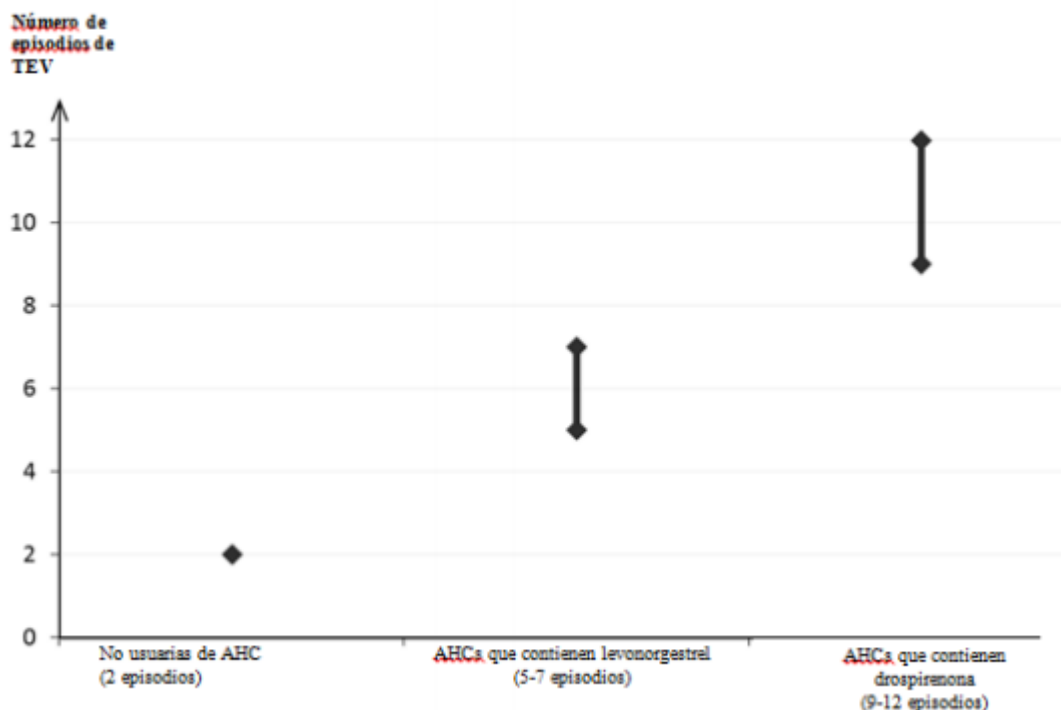
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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 62 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

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



- 1 Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel
- 2 Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

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

### 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).

Etinilestradiol/drospirenona 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

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de etinilestradiol/drospirenona.
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 los 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 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). Etinilestradiol/drospirenona 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, dislipoproteínemia 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 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 evidencias 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 con riesgo vital. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

El uso de ACOs de dosis altas (con 0,05 mg de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. No se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOCs de baja dosis.

## **Otras situaciones**

El componente progestágeno de etinilestradiol/drospirenona 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 suspensión inmediata del uso de AOC sólo está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC en caso de hipertensión preexistente, se 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 la evidencia de su asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

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

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión 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 suspensión 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 epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede producir 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.

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con etinilestradiol/drospirenona, es necesario determinar los antecedentes médicos completos (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Etinilestradiol/Drospirenona STADA 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 usuarias 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 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 AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia por privación), 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.

### 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). Además, en pacientes tratados glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de alanina aminotransferasa en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.5).

### **Etinilestradiol/Drospirenona STADA contiene lactosa y sodio**

Los comprimidos de color rosa de este medicamento contienen 44 mg de lactosa por comprimido, y los comprimidos blancos contienen 89,5 mg.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## 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.

- Efectos de otros medicamentos sobre etinilestradiol/drospirenona

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

### Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento.

La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas.

Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos activos del envase de AOC, se deben descartar los comprimidos placebo y empezar el siguiente envase de AOC justo después.

#### Tratamiento de larga duración

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

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

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

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

*Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs:*

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

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

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

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

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

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg / día) / etinilestradiol (0,02 mg/día, coadministrada con un inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, durante 10 días aumento el AUC (0-24h) de drospirenona y etinilestradiol 2.7 veces y 1,4 veces, respectivamente.

Dosis de 60 a 120 mg/día de etoricoxib han demostrado un aumento en las concentraciones de etinilestradiol en plasma de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente cuando se toma de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efecto de etinilestradiol/drospirenona sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos 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 citocromo P450 de otros principios activos.

Datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del CYP1A2 que conducen a un incremento de ligero (p. ej., teofilina) a moderado (p. ej., Tizanidina) en su concentración plasmática.

- Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. No obstante, no ha sido estudiado el uso concomitante de etinilestradiol/drospirenona 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).

- Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen etinilestradiol/drospirenona 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 esta combinación de medicamentos. Etinilestradiol/drospirenona puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

- Pruebas de laboratorio

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Etinilestradiol/drospirenona no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con etinilestradiol/drospirenona, 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 AOC fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

En estudios con animales se han observado efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En función de estos datos en animales, no se pueden descartar 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 etinilestradiol/drospirenona durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a las reacciones adversas de etinilestradiol/drospirenona 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 etinilestradiol/drospirenona (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.

### Fertilidad

Etinilestradiol/drospirenona está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre el retorno a la fertilidad, ver 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 AOC.

## **4.8. Reacciones adversas**

Para los efectos adversos graves en usuarias de AOC ver también sección 4.4.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de etinilestradiol/drospirenona:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos. Se utilizan los términos MedDRA más adecuados para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

**Reacciones adversas asociadas con el uso de etinilestradiol/drospirenona como anticonceptivo oral o en el tratamiento del acné vulgar moderado según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y los términos MedDRA.**

<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA versión 9.1)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> hasta <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> hasta <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raros (<math>\geq 1/10.000</math> hasta <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Infecciones e infestaciones			Candidiasis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia trombocitemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica	Hipersensibilidad  Exacerbación de los síntomas del angioedema

				hereditario y adquirido.
Trastornos endocrinos			Trastorno endocrino	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Aumento del apetito Anorexia Hipercalcemia hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	Depresión Nerviosismo somnia	Anorgasmia insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos Parestesia	Vértigo Temblor	
Trastornos oculares			Conjuntivitis Sequedad ocular Trastorno ocular	
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos vasculares		Migraña Vena varicosa Hipertensión	Flebitis Trastorno vascular Epistaxis Síncope Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia Gastritis Diarrea	Aumento del tamaño del abdomen Trastorno gastrointestinal Plenitud gastrointestinal Hernia de hiato Candidiasis oral Estreñimiento Sequedad de boca	
Trastornos hepatobiliares			Dolor biliar Colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Prurito Rash	Cloasma Eccema Alopecia Dermatitis acneiforme Sequedad de piel Eritema nodoso Hipertrichosis Trastorno cutáneo Estrías Dermatitis de contacto Dermatitis por fotosensibilidad Nódulo cutáneo	Eritema multiforme
Trastornos		Dolor de espalda		



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

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

Descripción de reacciones adversas 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, 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 suspensión 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*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 etinilestradiol/drospirenona. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos activos son: náuseas, vómitos y hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas incluso antes de su menarquia si toman accidentalmente este medicamento. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Índice de Pearl de fallo del método: 0,41 (límite superior, intervalo de confianza del 95%: 0,85). Índice de Pearl global (fallo del método + fallo del paciente): 0,80 (límite superior del intervalo de confianza 95 %: 1,30).

#### Mecanismo de acción

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

#### Efecto farmacodinámico

En un estudio de inhibición de la ovulación de 3 ciclos, comparando drospirenona 3 mg / etinilestradiol 0,020 mg en un régimen de 24 días y de 21 días, el régimen de 24 días se asoció a una mayor supresión del desarrollo folicular. Después de la introducción intencionada de errores en la dosificación durante el tercer ciclo de tratamiento, una mayor proporción de mujeres en el régimen de 21 días mostró una actividad ovárica incluyendo ovulaciones de escape, en comparación con las mujeres que tomaron el régimen de 24 días. La actividad ovárica regresó a los niveles previos al tratamiento durante el ciclo de postratamiento en el 91,8% de las mujeres que tomaron el régimen de 24 días.

## Eficacia clínica y seguridad

Etinilestradiol/drospirenona 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 actividad estrogénica, glucocorticoide y antiglicocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoides de etinilestradiol/drospirenona producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

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

Tras 6 meses de tratamiento, en comparación con el placebo, etinilestradiol/drospirenona 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 lesionales 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 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 l/kg  $\pm$  1,2 l/kg.

#### Biotransformación

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, formados por la reducción y posterior sulfatación. La drospirenona está sujeta también al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4.

*In vitro*, la drospirenona es capaz de inhibir débilmente a moderadamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

#### Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de 1,5 ml/min/kg  $\pm$  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 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 CLCr, 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 (CLCr, 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 hiperpotasemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B)

#### *Grupos étnicos*

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

#### *Etinilestradiol*

### Absorción

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de administración oral. Tras la administración de una única dosis, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 33 pg/ml al cabo de 1-2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso es aproximadamente del 60%. La 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.

## Biotransformación

Etinilestradiol está sujeto a un metabolismo de primer paso hepático e intestinal significativo. Se metaboliza primariamente mediante hidroxilación aromática, aunque se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, los cuales están presentes como metabolitos libres, y conjugados en forma de sulfatos y glucurónidos. La tasa de aclaramiento metabólico de etinilestradiol es de aproximadamente 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinilestradiol es un inhibidor reversible de las enzimas CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor de las enzimas CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2.

## 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

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 Etinilestradiol/Drospirenona STADA, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

## Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que el etinilestradiol y la drospirenona pueden suponer un riesgo potencial para el medio acuático (ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Comprimidos activos (comprimidos rosas):*

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Povidona K-30 (E1201)  
Croscarmelosa sódica  
Polisorbato 80  
Estearato de magnesio (E572)

#### 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 K-30 (E1201)  
Estearato de magnesio (E572)

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-Al. Cada blíster contiene 24 comprimidos recubiertos con película activos, de color rosa y 4 comprimidos recubiertos con película de placebo, 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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Este medicamento posee un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). 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**

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)  
España

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

Etinilestradiol/Drospirenona STADA 0,02 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película (24+4) EFG, N° Reg.: 77376.

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

Abril 2013

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

Enero 2022