

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drospirenona/Etinilestradiol Aristo 3mg/0,03 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa monohidrato, 0,120 mg tartracina (E-102) y 0,032 mg amarillo ocaso FCF (E-110).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, de color amarillo, de 6 mm, sin revestimiento y biconvexos, con la inscripción «143» en una cara y la otra, lisa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

A la hora de prescribir Drospirenona/Etinilestradiol Aristo se deberán tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente en ese momento, especialmente los factores de riesgo de tromboembolia venosa (TEV), así como la comparación del riesgo de TEV con el tratamiento con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo respecto a otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

##### **Cómo tomar Drospirenona/Etinilestradiol Aristo**

Los comprimidos se deberán tomar todos los días a la misma hora aproximadamente, con la ayuda de un poco de líquido si fuera necesario, en el orden en el que se muestra en el blíster. Un comprimido al día durante 21 días consecutivos. El siguiente blister debe comenzarse después de un intervalo de descanso de 7 días, durante el que suele producirse el manchado. Este sangrado suele comenzar el segundo o el tercer día después de haber tomado el último comprimido y podría no haber cesado al comenzar el blister siguiente.

##### **Cómo empezar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol Aristo**

- Si no ha usado ningún anticonceptivo hormonal (en el mes anterior)

Comience a tomar Drospirenona/Etinilestradiol Aristo el día 1 del ciclo menstrual (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- Si utilizaba un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado [AOC], anillo vaginal, o parche transdérmico).

Es preferible que la mujer empiece a tomar Drospirenona/Etinilestradiol Aristo el día después de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contenía los principios activos) del AOC anterior, pero a más tardar el día después del periodo de descanso o de placebo del AOC que estaba tomando anteriormente. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, es preferible que la mujer empiece a usar Drospirenona/Etinilestradiol Aristo el día en que se lo retire, a más tardar cuando le hubiera tocado la siguiente aplicación.

- Si utilizaba un anticonceptivo gestágeno (píldora, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino (SLI) liberador de gestágeno

La mujer puede cambiar el anticonceptivo gestágeno cualquier día (si se trata de un implante o un SLI, el día de su retirada; en el caso de un inyectable, cuando tuviera que ponerse la siguiente inyección), pero en todos estos casos debe utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre de embarazo

La mujer puede empezar a tomar los comprimidos inmediatamente. Si lo hace así, no es necesario que tome otras medidas anticonceptivas.

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

Se recomienda empezar a tomar los comprimidos a los 21-28 días después del parto o el aborto. Si se comienza más tarde, se recomienda el uso de un método de barrera adicional durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo antes de que empiece a tomar el AOC o deberá esperar a la primera menstruación.

En el caso de las mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6.

### **Pasos a seguir en el caso de que se olvide tomar un comprimido**

Si hace menos de 12 horas que olvidó tomar el comprimido, la protección contra el embarazo no se ha visto disminuida. La mujer deberá tomar el comprimido en cuanto lo recuerde y seguir tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si hace más de 12 horas que olvidó tomar el comprimido, la protección contra el embarazo puede verse disminuida. En el caso de haber olvidado tomar los comprimidos, pueden seguirse las dos opciones siguientes:

1. La toma de comprimidos no debe interrumpirse nunca durante más de 7 días.
2. Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo- hipófisis-ovario es necesaria la toma ininterrumpida de los comprimidos durante 7 días.

Por lo tanto, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- Semana 1

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, aun incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además se debe utilizar un método de barrera durante los siguientes 7 días, como por ejemplo el preservativo. Si mantuvo relaciones sexuales en los 7 días anteriores, debe tenerse en cuenta la posibilidad

de un embarazo. Cuantos más comprimidos se hayan olvidado y más cercana esté la semana de descanso habitual, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, aun incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. En el caso de que haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al comprimido olvidado, no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. No obstante, si olvidó más de 1 comprimido, deberá utilizar un método de barrera adicional durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de disminución de la protección es muy alta por la proximidad de la semana de descanso de 7 días. No obstante, ajustando el calendario de la toma de los comprimidos se puede prevenir la disminución de la protección anticonceptiva. Si se sigue una de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adicionales, siempre y cuando la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos durante los 7 días anteriores al olvido del comprimido.

Si este no es el caso, la mujer deberá seguir la primera de estas dos opciones y emplear un método de barrera adicional durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, aun incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Debe empezar el siguiente blíster en cuanto termine el actual, es decir, no debe dejar un período de descanso entre los blísteres. Es probable que la usuaria no tenga una menstruación hasta que finalice el segundo blister, pero sí que puede aparecer un ligero manchado o hemorragia intermenstrual en los días en que esté tomando los comprimidos.
2. También se puede indicar a la usuaria que interrumpa la toma de comprimidos del blíster actual. En este caso deberá tener un intervalo de descanso de la toma de comprimidos de hasta 7 días que incluya los días en que olvidó tomar los comprimidos y continuar después con el siguiente blíster.

Si la mujer olvidó tomar algún comprimido y posteriormente no tiene la menstruación en el siguiente intervalo de descanso, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo.

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

En el caso de molestias gastrointestinales agudas (p. ej., vómitos o diarrea), cabe la posibilidad de que la absorción no sea completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si aparecen vómitos a las 3-4 horas de haber tomado el comprimido, deberá tomar otro comprimido (de repuesto) lo antes posible. El nuevo comprimido se deberá tomar siempre que sea posible en el plazo de 12 horas de la toma habitual del comprimido. Si han transcurrido más de 12 horas, son aplicables las indicaciones dadas en el apartado «Pasos a seguir en el caso de que se olvide tomar un comprimido» de la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su calendario habitual de la toma de comprimidos, debe tomar comprimidos adicionales de otro blíster.

### **Cómo retrasar la menstruación**

Para retrasar una menstruación, la mujer deberá continuar con otro blíster de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo sin un período de descanso. La menstruación se puede retrasar tanto como se desee hasta el final del segundo blister. Durante el período de extensión la mujer puede experimentar una hemorragia intermenstrual o un manchado ligero. La toma periódica de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo se debe iniciar de nuevo después del periodo de descanso de 7 días habitual.

Para trasladar la menstruación a otro día de la semana del que la mujer tiene establecido en su calendario actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente período de descanso tantos días como desee. Cuanto

más breve sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no menstrúe y puede que aparezca una hemorragia intermenstrual o un ligero manchado mientras esté tomando el siguiente blister (al igual que cuando se retrasa la menstruación).

### ***Información adicional en poblaciones especiales***

#### *Niños y adolescentes*

Arisena sólo está indicada para después de la menarquía. En base a los datos epidemiológicos recogidos de más de 2000 mujeres adolescentes menores de 18 años, no hay datos que indiquen que la seguridad y la eficacia en este grupo de edad sea diferente a lo conocido en mujeres mayores de 18 años.

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

No se deberán emplear anticonceptivos hormonales combinados (AHC) si existe alguna de las siguientes dolencias. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHC, 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 tromboembolia venosa (TEV).
  - Presencia (con anticoagulantes) o antecedentes de tromboembolia venosa (p. ej., flebotrombosis profunda [FTP] o embolia pulmonar [EP]).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida a padecer tromboembolia venosa, como la resistencia a la proteína C activada (PCA) (inclusive el factor V de Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S.
  - Intervención quirúrgica mayor con una inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolia venosa por la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).
  - Tromboembolia arterial: presencia o antecedentes de tromboembolia arterial (p. ej., infarto de miocardio) o trastorno prodrómico (p. ej., angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: presencia o antecedentes de ictus o trastorno prodrómico (p. ej., accidente isquémico transitorio [AIT]).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida a padecer tromboembolia arterial, como la hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipínicos y anticoagulante lúpico).
  - Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolia arterial debida a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - Diabetes acompañada de síntomas vasculares.
    - Hipertensión grave.
    - Dislipoproteinemia.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de la presencia de tumores malignos dependientes de los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o la mama).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

Está contraindicado el uso concomitante de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4 y sección 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

- Si existe alguna de las enfermedades o los factores de riesgo mencionados con anterioridad, se deberá hablar con la mujer sobre la idoneidad del uso de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo.
- En el caso de que alguna de estas enfermedades o factores de riesgo empeoren o surjan por primera vez, la mujer deberá ponerse en contacto con su médico para determinar la conveniencia de interrumpir su tratamiento con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo.
- En caso de sospecha o confirmación de padecer TEV o TEA, el uso de AHC debe interrumpirse. En caso de empezar con un tratamiento anticoagulante se instaurará un método anticonceptivo alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).
- Trastornos circulatorios.

##### Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de padecer una tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no utilización. **Los fármacos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona están asociados al menor riesgo de padecer una TEV. Otros fármacos como Drospirenona/Etinilestradiol Aristo pueden aumentar este riesgo hasta el doble. La decisión de usar cualquier otro fármaco que no posea el riesgo de TEV más bajo se deberá tomar únicamente después de consultarlo con la paciente para garantizar que comprende el riesgo de padecer una TEV con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo, la influencia que pueden tener los factores de riesgo que presente y que el riesgo de padecer una TEV es mayor en el primer año de uso de este fármaco. Existen algunos datos que demuestran que el riesgo aumenta al reiniciar la toma de un AHC después de un período de descanso de 4 semanas o superior.**

Dos de cada 10 000 mujeres que no utilicen un AHC y que no estén embarazadas pueden desarrollar una TEV a lo largo de un período de un año. No obstante, el riesgo de cada mujer puede ser muy superior, dependiendo de los factores de riesgo subyacentes que presente (ver la información que se presenta a continuación).

Se calcula<sup>1</sup> que de 10 000 mujeres que usen un AHC que contenga drospirenona, de 9 a 12 mujeres desarrollarán una TEV en un año, en comparación con las 6 mujeres<sup>2</sup> que empleen un AHC que contenga levonorgestrel.

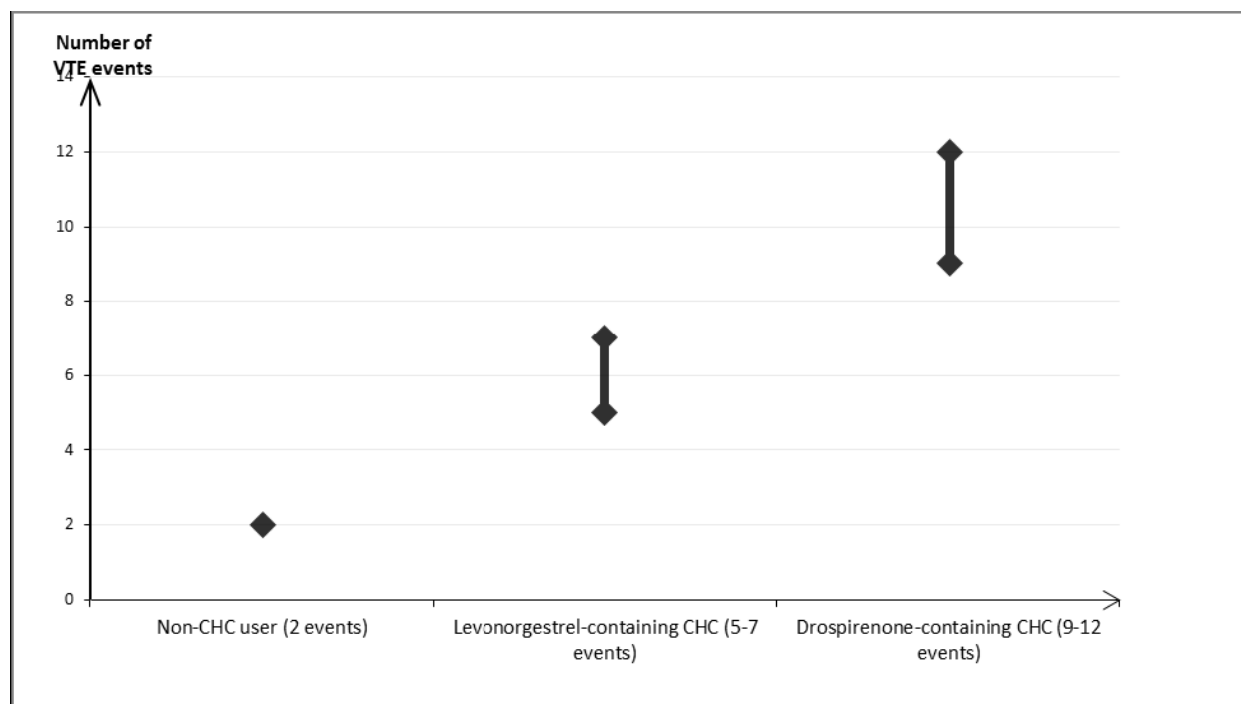
En los dos casos, el número de TEV al año es inferior al número asociado a la gestación o al puerperio.

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

<sup>1</sup> Estas incidencias se han calculado a partir de todos los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos, en los que se emplearon riesgos relativos para los distintos fármacos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel.

<sup>2</sup> Valor medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres-año (MA), según un riesgo relativo de los AHCs que contienen levonorgestrel, en comparación con la ausencia de uso, de aproximadamente 2,3-3,6.

##### Número de casos de TEV por cada 10 000 mujeres en un año



Se han notificado casos muy raros de trombosis en otro tipo de vasos sanguíneos (p. ej., hepáticos, mesentéricos, renales y en las venas o las arterias de la retina) en mujeres que tomaban AHC.

### **Factores de riesgo de la TEV**

El riesgo de padecer complicaciones de una tromboembolia venosa con el uso de AHC puede aumentar considerablemente en una mujer que presente otros factores de riesgo, en especial si esta presenta múltiples factores de riesgo (véase la tabla).

Drospirenona/Etinilestradiol Aristo está contraindicado en las mujeres que presenten múltiples factores de riesgo que aumenten el riesgo de padecer una trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, cabe la posibilidad de que el aumento del riesgo sea superior a la suma de los factores individuales, en cuyo caso se deberá considerar el riesgo total de que padezca una TEV. Si los riesgos superan los beneficios, no se le deberá prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo de la TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta considerablemente conforme aumenta el IMC.  Es sumamente importante tener en cuenta la existencia de otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, intervención quirúrgica mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o la pelvis, neurocirugía o traumatismo mayor.	En estos casos se recomienda interrumpir el uso de la píldora (en el caso de una intervención quirúrgica programada, al menos cuatro semanas antes) y no reanudarla hasta que no hayan transcurrido dos semanas desde la removilización completa. Deberá emplearse otro método anticonceptivo para evitar un embarazo no deseado.
Nota: la inmovilización temporal que incluya	Si no se ha interrumpido previamente la toma

un vuelo de más de 4 horas también puede suponer un factor de riesgo de padecer una TEV, en especial en las mujeres que presenten otros factores de riesgo.	de Drosiprenona/Etinilestradiol Aristo, se deberá considerar el tratamiento antitrombótico.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres, en especial a una edad relativamente temprana, es decir, antes de los 50 años).	Si se sospecha la existencia de una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de tomar una decisión sobre el uso de un AHC.
Otras enfermedades asociadas a la TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.
Al aumentar de edad.	Sobre todo a partir de los 35 años.

No existe un consenso sobre el posible efecto que pudieran tener las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o la progresión de la trombosis venosa.

Deberá tenerse en cuenta el aumento del riesgo de una tromboembolia durante la gestación y, en particular, en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia” ver sección 4.6).

### **Síntomas de una TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

En el caso de que aparezca algún síntoma, la paciente deberá acudir inmediatamente al médico e informar al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

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

- Hinchazón unilateral de una pierna o un pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o dolor a la palpación en la pierna, que puede sentirse únicamente al estar de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura de la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de una embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición súbita de falta de aliento o respiración acelerada sin causa aparente.
- Tos repentina que puede ir acompañada de hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Sensación de mareo o mareo intensos.
- Latido cardíaco rápido o irregular.

Alguno de estos síntomas (p. ej., «falta de aliento» o «tos») no son específicos y podrían interpretarse erróneamente como acontecimientos adversos más frecuentes o menos graves (p. ej., infecciones de las vías respiratorias).

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

En el caso de que se diera una oclusión venosa en los ojos, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de visión. En algunos casos la pérdida de visión puede darse de forma inmediata.

### **Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)**



Los estudios epidemiológicos han relacionado el uso de AHC con un aumento del riesgo de padecer una tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o un accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios de tromboembolia arterial pueden ser mortales.

### **Factores de riesgo de la TEA**

El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular de las pacientes que toman AHC aumenta en aquellas mujeres que presentan factores de riesgo (véase la tabla). Drospirenona/Etinilestradiol Aristo está contraindicado en las mujeres que presenten un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de padecer una TEA que aumente el riesgo de padecer una trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, cabe la posibilidad de que el aumento del riesgo sea superior a la suma de los factores individuales, en cuyo caso se deberá tener en cuenta el riesgo total. Si los riesgos superan los beneficios, no se le deberá prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo de la TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Al aumentar de edad	Sobre todo a partir de los 35 años.
Tabaquismo	Se deberá indicar a las mujeres que no fumen si desean usar un AHC. Se deberá aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que sigan fumando que usen otro método anticonceptivo.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta considerablemente conforme aumenta el IMC. Esto es especialmente importante en aquellas mujeres que presenten otros factores de riesgo.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia arterial en hermanos o padres, en especial a una edad relativamente temprana, es decir, antes de los 50 años)	Si se sospecha la existencia de una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de tomar una decisión sobre el uso de un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AHC (lo que podría ser prodrómico de un episodio cerebrovascular) puede ser una razón suficiente para la retirada inmediata del fármaco.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos adversos vasculares	Diabetes, hiperhomocisteinemia, valvulopatía coronaria y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### **Síntomas de la TEA**

En el caso de que aparezca algún síntoma, la paciente deberá acudir inmediatamente al médico e informar al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento repentino o debilidad del rostro, los brazos o las piernas, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o la coordinación.
- Confusión repentina, dificultades para hablar o comprender.



- Alteraciones repentinas de la vista en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, aguda o prolongada sin causa aparente.
- Pérdida de la conciencia o desmayo en presencia o no de convulsiones.

Los síntomas pasajeros sugieren que se trata de un accidente isquémico transitorio (TIA).

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

- Dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de presión o congestión del pecho, el brazo o por debajo del esternón.
  - Malestar que se irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
  - Sensación de saciedad, con indigestión o ahogo.
  - Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
  - Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
  - Latidos cardíacos rápidos o irregulares.
- Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las mujeres que han usado AOC a largo plazo (> 5 años), pero sigue sin quedar del todo claro el grado en el que este hallazgo puede atribuirse a las consecuencias de la conducta sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos se ha notificado la existencia de un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están recibiendo AOC en la actualidad. El aumento del riesgo desaparece progresivamente durante los 10 años posteriores a la interrupción del uso de AOC. Puesto que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres de menos de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que emplean AOC actualmente o los han usado recientemente es pequeño en comparación con el riesgo global de padecer un cáncer de mama. Estos estudios no aportan hechos indicativos sobre la causalidad. El patrón observado de aumento de riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que usan AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a la combinación de los dos factores. Los cánceres de mama que se diagnostican en las mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión suelen estar en un estadio menos avanzado desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos y aun en menos casos tumores hepáticos malignos en las mujeres que tomaban AOC. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intrabdominales que suponen una amenaza para la vida. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor intenso en la parte superior del abdomen, en el caso de haber hepatomegalia o signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que estén tomando AOC.

Con el uso de AOC en la dosis mayor (0,05 mg de etinilestradiol) disminuye el riesgo de padecer cáncer endometrial y ovárico, aunque todavía no se ha confirmado si este hecho también es aplicable en el caso de AOC con la dosis más baja.

- Otras enfermedades

El gestágeno de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo es un antagonista aldostérrico con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no se prevé un aumento de las concentraciones de potasio. No obstante, en un estudio clínico, las concentraciones de potasio de algunas pacientes que padecían insuficiencia renal de leve a moderada y que tomaban de forma simultánea fármacos ahorradores de potasio aumentaron ligeramente, aunque este aumento no fue importante, durante la toma de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda comprobar las concentraciones de potasio durante el primer ciclo de tratamiento de las pacientes que presenten insuficiencia renal y el tratamiento previo del potasio sérico

en el intervalo superior de referencia, especialmente durante el uso concomitante con fármacos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5.

Las mujeres que padezcan o presenten antecedentes familiares de hipertrigliceridemia pueden tener un riesgo mayor de padecer pancreatitis cuando toman AOC.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la tensión arterial en muchas mujeres que están tomando AOC, los casos clínicamente significativos son raros. La interrupción inmediata de AOC únicamente está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC con una hipertensión preexistente, el aumento constante de los valores de tensión arterial o un aumento significativo de la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensor, se deberá retirar el tratamiento con AOC. El uso de AOC se puede reanudar, cuando se considere oportuno, si se pueden obtener valores normotensivos con el tratamiento antihipertensor.

Durante el embarazo y el uso de AOC se ha notificado la presencia o el empeoramiento de los siguientes trastornos, pero no se ha establecido la relación con el uso de AOC: ictericia o prurito relacionado con colestasis, colelitiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, hipoacusia por focos otoscleróticos.

Si la paciente padece un angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática podrían precisar la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función renal regresen a la normalidad. La recurrencia de una ictericia colestática o de un prurito relacionado con una colestasis que hayan aparecido previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales precisa la interrupción de los AOC.

### Elevación de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de las transaminasas (ALT) de más de 5 veces el límite superior normal (LSN) que fueron más frecuentes significativamente en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs). Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen gelcaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.3 y 4.5).

Aunque los AOC podrían tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay datos que avalen la necesidad de ajustar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que tomen AOC a dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deberán llevar un seguimiento minucioso, en especial al principio del uso de AOC.

Se han notificado casos de empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de AOC.

En ocasiones puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que sean propensas al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioletas mientras tomen AOC.

### **Evaluación y examen médico**

Antes de empezar o reanudar el tratamiento con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo, se debe realizar una anamnesis completa a la paciente (inclusive los antecedentes familiares) y se debe descartar el embarazo. Se tomará la tensión arterial y se llevará a cabo una exploración física, teniendo en cuenta las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante que la paciente preste atención a la información referente a la trombosis venosa y arterial, inclusive el riesgo comparativo

de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo respecto a otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en el caso de que exista la sospecha de una trombosis.

También se indicará a la paciente que lea el prospecto detenidamente y siga las indicaciones dadas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones seguirán las guías establecidas de práctica clínica y se adaptarán según cada caso particular.

Se debe advertir a las mujeres de que los anticonceptivos hormonales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni ninguna otra enfermedad de transmisión sexual.

### **Disminución de la eficacia**

La eficacia de los AOC puede verse disminuida en el caso de que se produzca el olvido de la toma de comprimidos (ver sección 4.2), aparezcan trastornos gastrointestinales (ver sección 4.2) o uso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

### **Disminución del control de los ciclos**

Al igual que con todos los AOC, puede aparecer un sangrado irregular (un manchado o una hemorragia intermenstrual), en especial durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular deberá contemplarse únicamente tras un período de adaptación de unos 3 ciclos.

Si los manchados irregulares persisten o se producen después de que los ciclos anteriores fueran regulares, se deberán tener en cuenta las posibles causas no hormonales y en este caso están indicadas las medidas diagnósticas necesarias para descartar la presencia de una neoplasia o de un embarazo, lo que podría incluir un legrado.

En algunos casos puede que no aparezca la hemorragia de privación durante el período de descanso de la toma de comprimidos. Si el AOC se ha tomado según las indicaciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. No obstante, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia de privación o si faltan dos de estos sangrados, se deberá descartar el embarazo antes de proseguir con el uso de los 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.

Este medicamento contiene 72 mg de lactosa monohidrato. Las 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 0,12 mg de tartrazina y 0,032 mg de amarillo ocaso FCF. Puede producir reacciones alérgicas.

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

Nota: Se debe consultar la información sobre la prescripción de medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

#### Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante de medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir puede incrementar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).

Por lo tanto, las usuarias de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ejemplo, anticonceptivos solo de progestina o métodos no hormonales) antes de iniciar la terapia con esta combinación de medicamentos. El tratamiento con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo puede ser reiniciado dos semanas después de completar el tratamiento con esta combinación de medicamentos.

- Efectos de otros fármacos en Drospirenona/Etinilestradiol Aristo

Se pueden dar interacciones con otros medicamentos que inducen las enzimas microsomales lo cual puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden producir un sangrado intermenstrual o que el anticonceptivo no actúe como es debido.

#### Medidas a tomar

La inducción enzimática se puede observar tras unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se aprecia generalmente después de unas pocas semanas. Después de la suspensión del tratamiento con este medicamento la inducción enzimática podría permanecer durante 4 semanas aproximadamente.

#### Tratamiento de corta duración

Las mujeres que estén en tratamiento con medicamentos de inducción enzimática deberán emplear temporalmente un método de barrera complementario u otro método anticonceptivo además del AOC. El método barrera debe usarse mientras dure el tratamiento de la terapia concomitante y durante 28 días después de la interrupción del tratamiento.

Si el tratamiento simultáneo continúa una vez terminados los comprimidos con principio activo del estuche de AOC, no se deben tomar los comprimidos placebo y se debe empezar a tomar un nuevo estuche AOC justo a continuación del último comprimido de activo y sin interrupción.

#### Tratamiento prolongado

Si las mujeres están en tratamiento prolongado con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales fiables.

En la bibliografía se han notificado las interacciones siguientes:

Sustancias que incrementan el aclaramiento de AOCs (eficacia reducida de AOCs por inducción enzimática), por ejemplo:

Barbitúricos, bosentano, carbamacepina, fenitoína, primidona, rifampicina y fármacos contra el VIH, ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

#### Sustancias con efecto variable en el aclaramiento de AOCs

Cuando son administrados junto con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de proteasa VIH e inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosidos, incluyendo combinaciones con inhibidores VCH pueden aumentar o disminuir las concentraciones en sangre de estrógenos o progestinas. El efecto global de estos cambios puede resultar clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicación concomitante VIH/VCH para identificar posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosidos o inhibidores de proteasa, deben usar un método anticonceptivo de barrera.

### *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (por inhibición enzimática)*

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores de la enzima sigue siendo desconocido.

La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progesterona o ambos.

En un estudio clínico con dosis múltiples de drospirenona (3 mg / día) / etinilestradiol (de 0,02 mg / día) y con la administración concomitante de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, durante 10 días aumentó el AUC (0-24 h) de drospirenona y etinilestradiol 2,7 y 1,4 veces, respectivamente.

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

- Efectos de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo en otros fármacos

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

Según los estudios de interacciones *in vivo* llevados a cabo en mujeres voluntarias que usaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable que se produzca una interacción clínica relevante de drospirenona con dosis de 3 mg con el metabolismo mediado por el citocromo P450 de otros principios activos.

Los datos clínicos muestran que etinilestradiol inhibe el aclaramiento de sustratos del CYP1A2 que conducen a un aumento débil (por ejemplo, teofilina) o moderado (por ejemplo, tizanidina) en su concentración plasmática.

- Otras formas de interacción

En ausencia de insuficiencia renal, el uso simultáneo de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE no muestra un efecto significativo en las concentraciones séricas de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso simultáneo de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo con antagonistas aldosterónicos o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso se deberá comprobar la concentración sérica de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Ver sección 4.4.

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinados análisis clínicos, inclusive los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras), como por ejemplo la globulina y las fracciones lipídicas y lipoproteicas transportadoras de corticoesteroides, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios suelen permanecer dentro del intervalo de normalidad. Drospirenona provoca un aumento de la actividad plasmática de la renina y de la aldosterona, inducida por su leve actividad antimineralocorticoide.

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

## Embarazo

Drospirenona/Etinilestradiol Aristo no está indicado durante el embarazo.

Si la mujer se queda embarazada durante el uso de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo, el tratamiento deberá interrumpirse de inmediato. Extensos estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo ni un efecto teratógeno cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los datos derivados de estos estudios realizados en animales, no puede descartarse la aparición de efectos adversos por la acción hormonal de los principios activos. No obstante, la experiencia general en humanos con AOC durante el embarazo no aporta hechos indicativos de un efecto adverso real.

Los datos disponibles relacionados con el uso de Drospirenona/Etinilestradiol durante el embarazo son muy limitados como para emitir una conclusión sobre los efectos negativos de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo sobre el embarazo o la salud del feto o el neonato. No se dispone hasta la fecha de datos epidemiológicos importantes.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo (ver secciones 4.2 y 4.4).

## Lactancia

Los AOC pueden afectar a la lactancia, ya que pueden disminuir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC a las mujeres que estén en el período de lactancia hasta que no se haya destetado por completo al bebé. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos o sus metabolitos pueden ser excretados en la leche materna, y estas cantidades pueden afectar al bebé.

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

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre los efectos en la capacidad de conducción o el uso de máquinas. No se ha observado ningún efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas en las usuarias de AOC.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo.

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Frecuencia de los efectos adversos		
	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, Asma
Trastornos psiquiátricos	Estado depresivo	Trastornos de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos	Migraña	Hipertensión	Trastornos



vasculares		Hipotensión	tromboembólicos venosos (TEV) Trastornos tromboembólicos arteriales (TEA)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, Eccema Prurito, Alopecia	Eritema nudoso, Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales, Hemorragia intermenstrual, Dolor mamario, Mastalgia, Flujo vaginal, Candidiasis vaginal	Aumento del tamaño de la mama  Vaginitis Infección vaginal	Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquido, Cambio de peso	

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de padecer acontecimientos trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, que incluyen infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que tomaban AHC. Estos acontecimientos se describen en mayor detalle en la sección 4.4.

Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que tomaban AOC y se describen en la sección 4.4:

- Trastornos tromboembólicos venosos.
- Trastornos tromboembólicos arteriales.
- Hipertensión.
- Tumores hepáticos.
- Aparición o empeoramiento de trastornos cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, miomas uterinos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática.
- Cloasma.
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática podrían precisar la interrupción del uso de AOC hasta que los marcadores de la función renal regresen a la normalidad.
- Si la mujer padece un angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

La frecuencia del diagnóstico del cáncer de mama aumenta muy ligeramente en las mujeres que usan anticonceptivos orales. Puesto que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de la incidencia es pequeño respecto al riesgo global de padecer un cáncer de mama. Se desconoce la relación existente con el uso de AOC. Para más información, ver sección 4.3 y sección 4.4.

#### Interacciones



Puede producirse sangrado intermenstrual y/o fallo anticonceptivo como consecuencia de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (ver sección 4.5)

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de ninguna experiencia hasta la fecha de sobredosis con Drospirenona/Etinilestradiol Aristo. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que podrían surgir en este caso son: náuseas, vómitos y, en el caso de adolescentes, un ligero sangrado vaginal. No existe antídoto y el tratamiento posterior deberá ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas, código ATC: G03AA 12.

Índice de Pearl de fallo del método: 0,09 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 0,32).

Índice global de Pearl (fallo del método + fallo de la paciente): 0,57 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 0,90).

El efecto anticonceptivo de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo reside en la interacción de varios factores, siendo el más importante de ellos la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Drospirenona/Etinilestradiol Aristo es un anticonceptivo oral combinado que contiene etinilestradiol y el gestágeno drospirenona. Con la pauta posológica terapéutica, la drospirenona también posee propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoide moderada. No posee actividad estrógena, glucocorticoide ni antiglucocorticoide, por lo que confiere a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido a la hormona natural progesterona.

Existen indicios a partir de los estudios clínicos de que las propiedades antimineralocorticoides leves de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo dan como resultado un efecto antimineralocorticoide leve.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

- Drospirenona

#### Absorción

La drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo. Las concentraciones máximas del principio activo en suero de unos 38 ng/ml se obtienen a las 1- 2 horas tras la administración única. La biodisponibilidad es del 76-85 %. La ingesta simultánea de alimentos no influye en la biodisponibilidad de la drospirenona.

#### Distribución

Tras la administración oral, las concentraciones séricas de drospirenona disminuyen con una semivida de 31 horas. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). Únicamente el 3-5 % de las concentraciones séricas totales del principio activo está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye en la unión a las proteínas séricas de la drospirenona. El volumen aparente medio de distribución de la drospirenona es de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformación

La drospirenona se metaboliza en gran medida tras su administración por vía oral. Los metabolitos principales en el plasma son la forma ácida de la drospirenona, producida mediante la apertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formado por reducción y posterior sulfatación. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4. *In vitro*, la drospirenona es capaz de inhibir débilmente a moderadamente el citocromo P450 enzimas CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

*In vitro*, el etinilestradiol es capaz de de inhibir débil a moderadamente las enzimas del citocromo P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4.

### Eliminación

La tasa de eliminación metabólica de drospirenona del suero es de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Tan solo se excretan trazas de drospirenona en la forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se excretan con las heces y la orina con una velocidad de excreción de 1,2-1,4. La semivida de la excreción de los metabolitos en la orina y las heces es de unas 40 h.

### Estado de equilibrio

Durante un ciclo de tratamiento, las concentraciones máximas de drospirenona en suero en estado de equilibrio de unos 70 ng/ml se alcanzan aproximadamente a los 8 días de tratamiento. Las concentraciones séricas de drospirenona se acumulan con un factor de 3 como consecuencia del coeficiente de la semivida terminal y el intervalo de dosificación.

### Poblaciones especiales

#### *Efecto de la insuficiencia renal*

Las concentraciones séricas de drospirenona en estado de equilibrio en mujeres con una insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr] de 50-80 ml/min) fueron comparables a las de las mujeres que presentan una función renal normal. Las concentraciones séricas de drospirenona fueron de media un 37 % superiores en las mujeres que padecían una insuficiencia renal moderada (ClCr de 30-50 ml/min), en comparación con las de las mujeres que presentaban una función renal normal. El tratamiento con drospirenona también fue bien tolerado por las mujeres que padecían una insuficiencia renal de leve a moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró un efecto clínicamente significativo en la concentración sérica de potasio.

#### *Efecto de la insuficiencia hepática*

En un estudio realizado con dosis únicas, el aclaramiento oral (CL/F) disminuyó un 50 % aproximadamente en presencia de una insuficiencia hepática moderada, en comparación con la presencia de una función hepática normal. El deterioro observado de la eliminación de drospirenona en las voluntarias que padecían una insuficiencia hepática moderada no se tradujo en una diferencia aparente en términos de concentraciones séricas de potasio. Incluso en presencia de diabetes y un tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a que la paciente padezca una hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio que sobrepasara el límite superior del intervalo de normalidad. Puede concluirse que la drospirenona es bien tolerada por las pacientes que padecen una insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

### Grupos étnicos

No se han observado diferencias clínicamente significativas en las farmacocinéticas de la drospirenona y el etinilestradiol entre mujeres japonesas y caucásicas.

- Etinilestradiol

### Absorción

Tras la administración oral, el etinilestradiol se absorbe rápidamente y por completo. Tras la administración oral única, la concentración máxima en suero de 33 pg/ml se alcanza a las 1- 2 horas. La biodisponibilidad absoluta obtenida a partir de la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso es del 60 % aproximadamente. La toma simultánea con alimentos disminuye un 25 % aproximadamente la biodisponibilidad del etinilestradiol en las pacientes tratadas, mientras que en el grupo control no se observaron variaciones.

### Distribución

El etinilestradiol en suero disminuye en dos fases: la fase terminal se caracteriza por una semivida de unas 24 horas. El etinilestradiol se une a la albúmina sérica de forma potente, aunque no específica (en un 98,5 %). Induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y CBG (globulina transportadora de corticoides). El volumen aparente de distribución fue de unos 5 l/kg.

### Biotransformación

Etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en el intestino delgado y el hígado. El etinilestradiol se metaboliza fundamentalmente por hidroxilación aromática, formándose muchos metabolitos hidroxilados y metilados, que se encuentran en forma de metabolitos libres y en forma de glucurónidos conjugados y sulfonados. La eliminación de etinilestradiol metabólico es de unos 5 ml/min/kg.

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

### Eliminación

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

### Estado de equilibrio

El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y las concentraciones séricas del etinilestradiol se acumulan con un factor de 2,0-2,3.

### Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

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

Los efectos de drospirenona y etinilestradiol observados en animales de laboratorio se limitaron a los asociados con la acción farmacológica reconocida. En concreto, los estudios de toxicidad para la

reproducción mostraron embriotoxicidad y fetotoxicidad en animales, que son específicas de la especie. Con unas exposiciones que sobrepasan las de las usuarias de Drospirenona/Etinilestradiol Aristo, se observaron efectos en la diferenciación sexual de fetos de rata, pero no así en los monos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona

Crospovidona

Estearato de magnesio

Laca amarilla LB 520001 (Composición: amarillo FD&C n.º 5/laca de aluminio tartracina (E- 102), amarillo FD&C n.º 6/laca de aluminio FCF amarillo ocaso (amarillo anaranjado S)(E-110) y azul FD&C n.º 2/laca de aluminio indigotina (índigo carmín) (E-132).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Comprimidos envasados en blísteres de PVC/PVDC/aluminio.

Presentaciones:

21 comprimidos

21 comprimidos (1 blíster de 21 comprimidos).

63 comprimidos (3 blísteres de 21 comprimidos).

Cada blíster está envasado por separado en una bolsa trilaminada.

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**

ARISTO PHARMA IBERIA, S.L

c/ Solana, 26

28850 Torrejon de Ardoz, Madrid-España

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

80353

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

**Fecha de la primera autorización: Octubre 2015**

**Fecha de la renovación de la autorización: Diciembre 2018**

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

### **Julio 2021**

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<http://www.aemps.gob.es/>