

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drosbelalleflex 3 mg /0,02 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Descripción general

#### Composición cualitativa y cuantitativa

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

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa monohidrato 44 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticonceptivo oral.

La decisión de prescribir Drosbelalleflex debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, específicamente los de tromboembolia venosa (TEV), y los resultados sobre el riesgo de TEV al comparar Drosbelalleflex con otros AHC (ver las secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: vía oral

#### Posología

Los comprimidos se deben tomar cada día aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si fuera necesario. Los comprimidos se deben tomar de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días. Drosbelalleflex se puede tomar de forma ininterrumpida durante un máximo de 120 días, tras los cuales debe iniciarse un intervalo sin comprimidos de 4 días de duración.

#### Forma de administración

#### **La toma de comprimidos consta de dos fases:**

##### 1. Fase obligatoria (día 1 a día 24)

Cuando se empieza a tomar Drosbelalleflex, los comprimidos se deben tomar de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días, tras los cuales la mujer puede:

- iniciar un intervalo de 4 días sin comprimidos

- o continuar tomando los comprimidos hasta un máximo de 120 días (ver fase flexible a continuación).

## 2. Fase flexible (día 25 a día 120)

Entre los días 25 y 120, los comprimidos se pueden tomar de forma ininterrumpida durante un máximo de 120 días. Durante este periodo, la mujer puede decidir por sí misma iniciar o no un intervalo de 4 días sin comprimidos (para programar el sangrado por privación). Este intervalo de 4 días sin comprimidos solo debe iniciarse si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante 24 días.

Si se produce un sangrado continuo durante tres días consecutivos en la fase flexible (días 25-120), es recomendable iniciar un intervalo de 4 días sin comprimidos, lo que inducirá el sangrado por privación. Esto puede reducir el número total de días con sangrado.

### **Intervalo sin comprimidos**

El intervalo sin comprimidos nunca debe superar los 4 días de duración y solo debe iniciarse si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante 24 días.

**Durante el intervalo de 4 días sin comprimidos** suele producirse sangrado y es posible que no haya terminado antes de iniciar el siguiente ciclo de comprimidos.

**Después de cada intervalo de 4 días sin comprimidos** se inicia un nuevo ciclo de toma de los comprimidos con una duración mínima de 24 días y durante un máximo de 120 días. Tras la fase obligatoria de 24 días de toma ininterrumpida de los comprimidos, la mujer puede decidir iniciar o no un intervalo de 4 días sin comprimidos, hasta alcanzar el máximo de 120 días de la fase flexible.

### **Si no se inicia un intervalo de 4 días sin comprimidos durante la fase flexible**

El intervalo de 4 días sin comprimidos nunca debe iniciarse más tarde de los 120 días de toma ininterrumpida de los comprimidos.

### **Toma durante la fase obligatoria**

Se recomienda iniciar una nueva tira, que contiene 24 comprimidos, para cada fase obligatoria y después de un intervalo sin comprimidos, para facilitar una correcta administración del producto.

El nuevo envase deberá recetarse con suficiente antelación, es decir, antes de usar la última tira del envase para garantizar que la usuaria no agota sus existencias de comprimidos.

### **Cómo empezar a tomar Drosbelalleflex**

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (durante el mes anterior)  
La toma de comprimidos se debe iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual). Se puede empezar en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos.
- Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado, AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)  
La mujer debe empezar a tomar Drosbelalleflex preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC previo, y como muy tarde al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de usar un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Drosbelalleflex preferiblemente el día de la retirada, o como muy tarde cuando se hubiera tenido que volver a aplicar.
- Para sustituir un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de solo gestágeno, inyección, implante) o un sistema intrauterino de liberación de gestágenos (SIL)  
La píldora de solo gestágenos se puede sustituir cualquier día. Si se trata de un implante o de un SIL, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente

inyección. En todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de los 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 a tomar Drosbelallex entre los días 21 y 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a que la mujer tenga su primer periodo menstrual.

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

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

Si la usuaria se retrasa **menos de 24 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 24 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta que se debe seguir en caso de olvidar la toma de algún comprimido se rige por las dos normas básicas siguientes:

1. La toma de los comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días.
2. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos para alcanzar una supresión suficiente del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Por lo tanto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

- Días 1-7

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca estén del intervalo habitual sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

- Días 8-14

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. 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.

- Días 15-24

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a que se acerca el intervalo sin comprimidos. Sin embargo, esta reducción de la protección anticonceptiva puede evitarse ajustando el calendario de toma de los comprimidos. 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 no es así, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones y que, además, tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta acabar los 24 comprimidos. Debe evitarse el intervalo de 4 días sin comprimidos. El siguiente blíster se debe empezar inmediatamente. No es probable que la usuaria presente un sangrado de privación hasta que acabe el segundo blíster, pero puede experimentar manchado (spotting) o sangrado por privación durante los días que esté tomando los comprimidos.
2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. En este caso, debe iniciar un intervalo de 4 días sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y a continuación continuar con el siguiente blíster.

- **Días 25-120**

El riesgo de reducción de la fiabilidad puede ser inminente debido a la posibilidad de un intervalo próximo sin hormonas. Sin embargo, esta reducción de la protección anticonceptiva puede evitarse ajustando el calendario de toma de los comprimidos. 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 no es así, se le deberá aconsejar que siga la primera de estas dos opciones y que, además, tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta que haya tomado al menos 7 comprimidos sin interrupción.
2. La mujer puede decidir también que comenzará un intervalo de 4 días sin comprimidos, incluidos los días que olvidó tomar los comprimidos, con el fin de inducir la metrorragia de privación e iniciar posteriormente un nuevo ciclo de toma de Drosbelalleflex.

Si la mujer olvidó tomar los comprimidos y después no presenta sangrado por privación en el intervalo sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

### **Recomendaciones en caso de alteraciones gastrointestinales**

En caso de trastornos digestivos graves (p. ej., vómitos o diarrea), es posible que la absorción no sea completa y deban tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si aparecen vómitos en las 3-4 horas posteriores a la toma del comprimido, debe tomarse un comprimido nuevo (de sustitución) tan pronto como sea posible. El comprimido nuevo se debe tomar antes de transcurridas 24 horas de la hora habitual de toma del comprimido, si es posible. Si han transcurrido más de 24 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en la sección 4.2 «Conducta que a seguir si se olvida la toma de algún comprimido». Si la mujer no quiere cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, tiene que tomar el comprimido o los comprimidos adicionales de otro blíster.

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

#### *Población pediátrica*

Drosbelalleflex solo está indicado después de la menarquía.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No procede. Drosbelalleflex no está indicado después de la menopausia.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Drosbelalleflex está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Ver también secciones 4.3 y 5.2.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

Drosbelalleflex está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda. Ver también secciones 4.3 y 5.2.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV)
  - Tromboembolia venosa - presencia de TEV (en tratamiento con anticoagulantes) o antecedentes (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])
  - Predisposición hereditaria o adquirida a padecer tromboembolia venosa, como resistencia a la proteína C activada (incluido el factor V de Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
  - Riesgo alto de tromboembolia venosa debido a la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4)
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA)
  - Tromboembolia arterial - presencia de tromboembolia arterial, antecedentes de tromboembolia arterial (p. ej., infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej., angina de pecho)
  - Enfermedad cerebrovascular - presencia de ictus, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej., accidente isquémico transitorio, AIT)
  - Predisposición hereditaria o adquirida a padecer tromboembolia arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo alto de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave, como:
    - diabetes *mellitus* con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia grave
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas funcionales hepáticas no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Procesos cancerosos, conocidos o sospechados, dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas)
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Drosbelalleflex está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir / pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

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

#### **Advertencias**

\* Si se presenta alguno de los trastornos o factores de riesgo mencionados a continuación, se debe evaluar con la mujer la conveniencia de utilizar Drosbelalleflex

\* Si alguno de estos trastornos o factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, la mujer debe consultar a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Drosbelalleflex.

\* Si se sospecha o confirma una TEV o TEA, se debe suspender el uso de AHC. En caso de haber empezado un tratamiento anticoagulante, se debe instaurar un método aceptable de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

## Trastornos circulatorios

### Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

La utilización de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en comparación con su no utilización. **Los productos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian al menor riesgo de TEV. Otros productos como Drosbelalleflex pueden llegar a duplicar este nivel de riesgo. La decisión de tomar cualquier producto que no sea el que conlleve menor riesgo de TEV debe adoptarse únicamente después de hablarlo con la mujer, para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Drosbelalleflex, el modo en que sus factores de riesgo actuales influyen en este riesgo y que el riesgo de TEV es más alto en el primer año de uso. También existen algunos datos que indican un aumento del riesgo cuando se reinicia la toma de un AHC después de una interrupción de 4 semanas o más.**

En mujeres que no toman un AHC y no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 desarrollarán una TEV en el periodo de un año. No obstante, en cualquier mujer el riesgo puede ser mucho mayor, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver más adelante).

Se estima<sup>1</sup> que de cada 10.000 mujeres que toman un AHC que contiene drospirenona, entre 9 y 12 desarrollarán una TEV en un año; esto contrasta con unas 6<sup>2</sup> entre las mujeres que toman un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEV al año es inferior al número previsto durante el embarazo o en el periodo posparto.

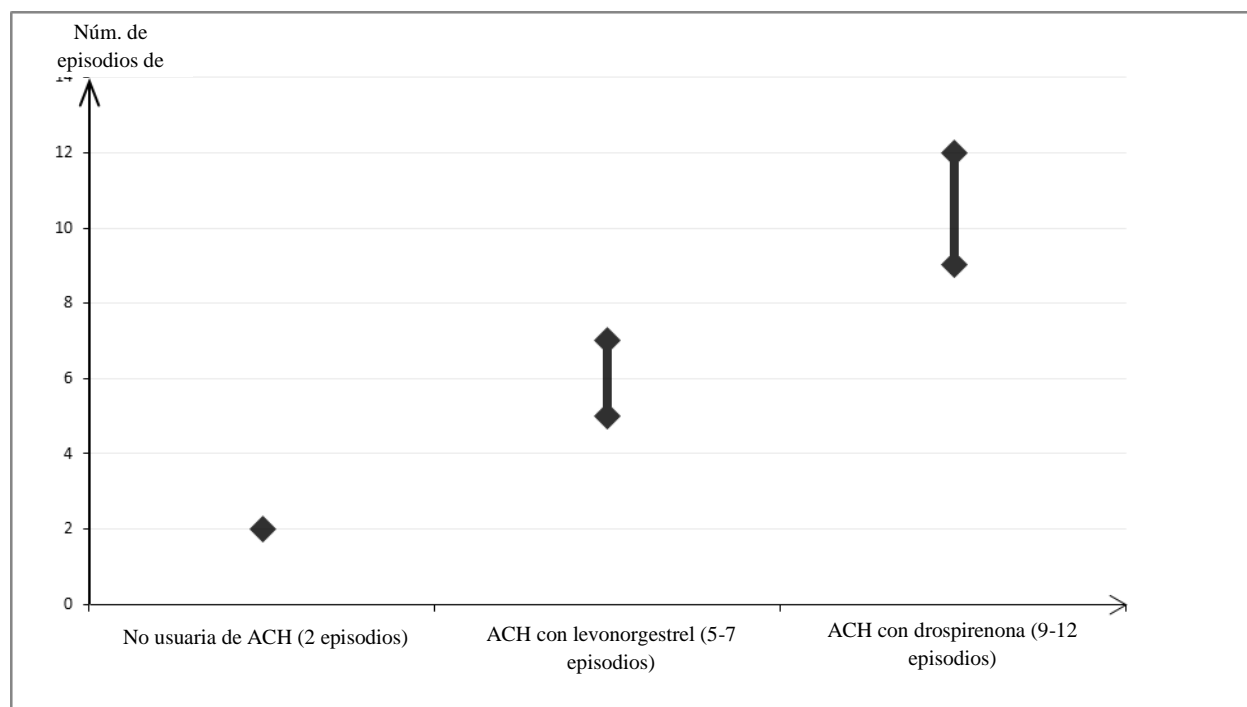
La TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

**Número de TEV por 10.000 mujeres en un año**

---

<sup>1</sup> Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos del estudio epidemiológico, utilizando riesgos relativos para los distintos productos comparados con AHC que contienen levonorgestrel.

<sup>2</sup> Punto medio del intervalo de 5-7 por 10.000 años-mujer, basado en un riesgo relativo para AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de AHC de aproximadamente 2,3 a 3,6



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, en usuarias de AHC.

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

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar considerablemente en una mujer con factores de riesgo adicionales, particularmente si se presentan múltiples factores de riesgo (véase tabla).

Drosbelalleflex está contraindicado si una mujer presenta múltiples 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 considerar el riesgo total de TEV. Si se considera que la relación entre los beneficios y los riesgos es negativa, no se debe recetar un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo de TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Observación</b>
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Es especialmente importante considerar si hay otros factores de riesgo también presentes.

Factor de riesgo	Observación
<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o la pelvis, neurocirugía o traumatismo grave.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluido un viaje en avión de &gt; 4 horas de duración, también puede ser un factor de riesgo de TEV, sobre todo en mujeres con otros factores de riesgo</p>	<p>En estas circunstancias se aconseja suspender el uso del parche/píldora/anillo (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe usar un método alternativo de anticoncepción para evitar un embarazo no intencionado.</p> <p>Se deberá considerar la administración de tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido con antelación la toma de Velmari.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (tromboembolia venosa en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha la existencia de una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC</p>
<p>Otras enfermedades asociadas a TEV</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica</p>
<p>Aumento de la edad</p>	<p>Especialmente a partir de los 35 años</p>

No existe consenso acerca del posible papel de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es necesario tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y especialmente en el periodo de 6 semanas del puerperio (para información sobre «Embarazo y lactancia», ver sección 4.6).

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

En caso de que se presenten síntomas, se debe aconsejar a las mujeres que soliciten atención médica urgente e informen 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 el pie, o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o dolorimiento en la pierna, que se puede sentir cuando se encuentra de pie o caminando
- mayor sensación de calor en la pierna afectada; piel roja o de un color distinto en la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición súbita e inexplicada de dificultad para respirar o respiración rápida;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- sensación de mareo o aturdimiento grave;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares

Algunos de estos síntomas (p. ej., «dificultad para respirar», «tos») son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej., infecciones en las vías respiratorias).

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



Si la oclusión ocurre en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora que puede progresar a pérdida de visión. Ocasionalmente, la pérdida de visión puede ocurrir casi inmediatamente.

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

Estudios epidemiológicos han asociado la utilización de AHC a un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los acontecimientos tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

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

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver la tabla). Drosbelalleflex está contraindicado si la mujer presenta uno o múltiples factores de riesgo de TEA que la sitúan en riesgo alto 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 considerar el riesgo total. Si se considera que la relación entre los beneficios y los riesgos es negativa, no se debe recetar un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo de TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Observación</b>
Aumento de la edad	Especialmente a partir de los 35 años
Tabaquismo	Se debe advertir a las mujeres que no fumen si desean usar un AHC. Se debe recomendar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que siguen fumando la utilización de un método alternativo de anticoncepción.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta sustancialmente a medida que aumenta el IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Antecedentes familiares positivos (tromboembolia arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50 años).	Si se sospecha la existencia de una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer 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 el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede ser motivo de suspensión inmediata
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes <i>mellitus</i> , hiperhomocisteinemia, valvulopatía cardíaca y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### **Síntomas de TEA**

En caso de que se presenten síntomas, se debe aconsejar a las mujeres que soliciten atención médica urgente e informen al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- sensación súbita de debilidad o entumecimiento del rostro, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad súbita para andar, mareo, pérdida del equilibrio o la coordinación;
- aparición súbita de confusión, dificultad en el habla o la comprensión;
- problemas súbitos de visión en uno o los dos ojos;
- cefalea súbita, intensa o prolongada sin causa conocida;

- pérdida de conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el acontecimiento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

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

- dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, el brazo o bajo el esternón;
- malestar irradiado a la espalda, la mandíbula, la garganta, un brazo o el estómago;
- sensación de saciedad, indigestión o asfixia;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar;
- latidos cardíacos rápidos o irregulares.

### **Tumores**

En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOC (más de 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este resultado es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos indicó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ( $RR = 1,24$ ) de que a las mujeres que toman actualmente AOC se les diagnostique cáncer de mama. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión 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 usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan datos sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los casos de cáncer 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 descrito 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. En el diagnóstico diferencial, se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

El uso de AOC con dosis altas (50  $\mu$ g de etinilestradiol) reduce el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. No se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOC con dosis bajas.

### **Otras situaciones**

El componente gestagénico de Drosbelalleflex 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 alteración renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, aunque no de forma 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 extremo alto del intervalo de referencia, principalmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AOC.

Aunque se han descrito pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que tomaban AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. La suspensión inmediata del uso de AOC solo está justificada en estos casos raros. Si, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se dan valores constantemente elevados de la presión arterial o un aumento significativo de esta que no responden suficientemente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, puede reanudarse la toma de AOC si se considera apropiado.

Se ha notificado que los siguientes trastornos pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero no existen datos concluyentes de su asociación con los AOC: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional y pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden provocar o agravar síntomas de angioedema hereditario y adquirido. Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden obligar a suspender la administración de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis que previamente aparecieron durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del AOC.

Aunque los AOC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario modificar las pautas terapéuticas en las mujeres con diabetes que reciben AOC en dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, se debe vigilar atentamente a las mujeres diabéticas, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

Se ha descrito empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante la utilización de 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.

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

#### **Drosbelalleflex contiene lactosa y sodio.**

Este medicamento contiene 44 mg de lactosa monohidrato por comprimido, 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 menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar la toma de Drosbelalleflex, se debe realizar una anamnesis completa (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 por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante remarcar a la mujer la información sobre trombosis arterial y venosa, incluido el riesgo de Drosbelalleflex comparado con otros AOC, los síntomas de TEV y TEA, los factores conocidos de riesgo y el procedimiento en caso de sospecha de trombosis.

También hay que indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones que en él se dan. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las recomendaciones clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en concreto.

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

### **Reducción de la eficacia**

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ejemplo, en el caso de olvido en 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 del ciclo**

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (oligometrorragia o metrorragia intraterapéutica), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular solo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres meses.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar en causas no hormonales, y se deben tomar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar un tumor maligno o un embarazo. Estas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres es posible que no aparezca metrorragia de privación durante el intervalo sin tomar comprimidos. Si el AOC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas indicaciones antes de producirse la primera falta de metrorragia de privación, o si faltan dos metrorragias de privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso del AOC.

### Población pediátrica

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

Nota: Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

- Efectos de otros medicamentos sobre Drosbelalleflex

Pueden producirse interacciones con medicamentos inductores de los enzimas microsomales lo que provoca un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden provocar hemorragia intermenstrual y/o fracaso del anticonceptivo

### *Medidas a tomar*

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

### *Tratamiento a corto plazo*

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

### *Tratamiento a largo plazo*

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

Las siguientes interacciones han sido descritas en la literatura

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

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

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

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

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

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

#### *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AOCs (inhibidores enzimáticos)*

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos es aún desconocida.

La administración de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos.

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

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

- Efectos de Drosbelalleflex sobre otros medicamentos

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

Basándose en estudios de inhibición *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo*, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona en dosis de 3 mg con el metabolismo del citocromo P450 o de otros principios activos.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del citocromo CYP1A2, lo que conduce a un leve (p.ej. teofilina) o moderado (tizanidina) aumento de sus concentraciones plasmáticas.

### Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por tanto, las usuarias que tomen Drosbelalleflex deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Drosbelalleflex puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

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 Drosbelalleflex 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.

- Otras formas de interacción

- Pruebas de laboratorio

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Drosbelalleflex no está indicado durante el embarazo. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Drosbelalleflex, 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 se tomaron de forma accidental durante el embarazo.

En estudios con animales se han observado efectos adversos durante la gestación y la lactancia (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta estos datos en animales, no se pueden descartar efectos adversos debidos

a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOC durante el embarazo no proporciona datos sugestivos de un efecto adverso en humanos.

Los datos disponibles acerca del uso de Drosbelalleflex durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a los efectos negativos de Drosbelalleflex sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta el momento no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

Durante el tratamiento a largo plazo normalmente no se produce metrorragia de privación cada 4 semanas sino con una frecuencia reducida, con intervalos de hasta 120 días. Un embarazo inesperado puede ser difícil de reconocer. Si por cualquier motivo se sospecha un embarazo, debe realizarse una prueba de embarazo.

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

### Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. 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 por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

### Fertilidad

Drosbelalleflex 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 o para utilizar máquinas en usuarias de AOC.

## **4.8. Reacciones adversas**

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

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

Se enumeran a continuación las reacciones adversas descritas durante el uso de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrados en una pauta convencional de 24/4:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas mediante la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA (SOC del MedDRA). 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.

Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA, versión 9.1)	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Infecciones e infestaciones			Candidiasis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia Trombocitemia	

Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA, versión 9.1)	Frecuentes ( $\geq 1/100$ hasta $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica	Hipersensibilidad Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.
Trastornos endocrinos			Trastornos endocrinos	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito aumentado Anorexia Hiperpotasemia Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	**Depresión Nerviosismo Somnolencia	Anorgasmia Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo Parestesias	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	Abdomen agrandado Trastorno gastrointestinal Plenitud gastrointestinal Hernia de hiato Candidiasis oral Estreñimiento Boca seca	
Trastornos hepatobiliares			Dolor biliar Colecistitis	



Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA, versión 9.1)	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Prurito Erupción	Cloasma Eccema Alopecia Dermatitis acneiforme Piel seca Eritema nudoso Hipertrichosis Trastorno cutáneo Estrías en la piel Dermatitis de contacto Dermatitis fotosensible Nódulo en la piel	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Dolor en una extremidad Calambres musculares		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama Metrorragia *Amenorrea	Candidiasis vaginal Dolor pélvico Aumento de tamaño de la mama Mama fibroquística Sangrado vaginal / uterino* Secreción genital Sofocos Vaginitis Trastornos menstruales Dismenorrea Hipomenorrea Menorragia Sequedad vaginal Tinción de Papanicolau sospechosa **Disminución de la libido	Dispareunia Vulvovaginitis Sangrado postcoital Hemorragia por retirada Quiste mamario Hiperplasia mamaria Neoplasia de mama Pólipo cervical Atrofia del endometrio Quiste ovárico Aumento del tamaño del útero	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Sudoración aumentada Edema (edema generalizado, edema periférico, edema facial)	Malestar general	

Clase de órgano, aparato o sistema (MedDRA, versión 9.1)	Frecuentes (≥ 1/100 hasta < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 hasta < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 hasta < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Pérdida de peso	

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

\*\*RAM notificada como frecuente en los ensayos clínicos de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrados en una pauta flexible durante 120 días.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves en las mujeres usuarias de AOC, que se comentan en la sección 4.4

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o deterioro de procesos patológicos 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;
- Las alteraciones agudas o crónicas en la función hepática pueden obligar a suspender la administración de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se ve muy ligeramente aumentada en las usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

### *Interacciones*

Sangrado por disrupción y / o falla del método anticonceptivo puede ser el resultado de interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

Hasta la fecha no ha habido ningún caso de sobredosis con Drosbelalleflex. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos con hormonas son: náuseas, vómitos y 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): Gestágenos y estrógenos, combinaciones fijas

Código ATC: G03AA12

### Mecanismo de acción

La administración de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg en una pauta convencional de 24/4 (24 comprimidos activos seguidos de un intervalo de 4 días sin hormonas) mostró el siguiente índice de Pearl de fallo del método: 0,41 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 0,85). Índice de Pearl global (fallo del método + fallo de la paciente): 0,80 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 1,30).

En los ensayos clínicos sobre drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrados en una pauta flexible durante 120 días se calcularon los siguientes índices de Pearl: Índice de Pearl de fallo del método: 0,59 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 1,22). Índice de Pearl global (fallo del método + fallo de la paciente): 0,63 (límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 %: 1,24).

El efecto anticonceptivo de Drosbelalleflex se basa en la interacción de diversos factores, de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Drosbelalleflex es un AOC con etinilestradiol y el gestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. Carece de actividad estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto otorga a drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Los datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoides de este AOC producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

### Eficacia clínica y seguridad

Drosbelalleflex es un AOC con una pauta de administración prolongada flexible, basada en el AOC convencional de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg (pauta de 24/4; Yaz®), por lo que la toma ininterrumpida mínima de comprimidos es de 24 días y la duración del intervalo sin comprimidos es de 4 días.

Un estudio multicéntrico abierto, aleatorizado y de grupos paralelos (UE/Canadá) que comparó drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrado en una pauta flexible de hasta 120 días con drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrado en una pauta convencional de 24/4 demostró que la pauta flexible, cuando se utilizaba para conseguir la máxima duración de intervalos libres de sangrado, era capaz de reducir el número total de días de sangrado al año (menstrual e intermenstrual) desde una media de 66 días (pauta de 24/4) hasta una media de 41 días (pauta flexible).

Se realizaron dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg administrados en una pauta convencional de 24/4 en mujeres con acné vulgar moderado.

Tras 6 meses de tratamiento, en comparación con el placebo, la administración de drospirenona 3 mg - etinilestradiol 0,02 mg en una pauta convencional de 24/4 mostró una disminución significativamente mayor desde el punto de vista estadístico de las lesiones inflamatorias del 15,6 % (49,3 % frente al 33,7 %), de las lesiones no inflamatorias del 18,5 % (40,6 % frente al 22,1 %) y del número total de lesiones del 16,5 % (44,6 % frente al 28,1 %). Además, un mayor porcentaje de sujetos, 11,8 % (18,6 % frente al 6,8 %), mostró una calificación de «remisión completa» o «remisión parcial» en la escala *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Drospirenona

### Absorción

Drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa cuando se administra 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 h después de una sola ingestión. La biodisponibilidad es de entre el 76 % y el 85 %. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad de drospirenona.

### Distribución

Tras su administración por vía oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen con una semivida terminal de 31 h. 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). Solo el 3-5 % de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión de drospirenona a las proteínas séricas. La media del volumen de distribución aparente de drospirenona es de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolismo o Biotransformación

Drospirenona se metaboliza rápidamente tras su administración por vía oral. Los principales metabolitos en plasma son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la abertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formados por reducción y subsiguiente sulfatación. La drospirenona está también sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por el CYP3A4. In vitro, la drospirenona es capaz de inhibir de forma débil a moderada las enzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

### Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona es de aproximadamente  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenona se elimina solo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de drospirenona se eliminan en las heces y la orina, con una tasa de eliminación de aproximadamente 1,2 a 1,4. La semivida de eliminación de los metabolitos en orina y heces es de aproximadamente 40 horas.

### Linealidad/ No linealidad

-

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### Condiciones en estado de equilibrio

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones séricas máximas de drospirenona en estado de equilibrio de aproximadamente 70 ng/ml después de unos 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumularon en un factor de aproximadamente 2-3 como consecuencia de la tasa entre la semivida terminal y el intervalo de administración.

#### Poblaciones especiales

##### *Efecto de la insuficiencia renal*

Los niveles séricos de drospirenona en estado de equilibrio, en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CLcr, 50-80 ml/min), fueron similares a los de mujeres con función renal

normal. Los niveles séricos de drospirenona en mujeres con alteración renal moderada (CLcr, 30-50 ml/min) fueron un 37 % superiores, como media, comparados con los de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue también bien tolerado por las mujeres con insuficiencia renal leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la concentración sérica de potasio.

#### *Efecto de la insuficiencia hepática*

En un estudio de dosis únicas, el aclaramiento oral (CL/F) disminuyó aproximadamente el 50 % en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, comparado con las voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en el aclaramiento de drospirenona en voluntarias con insuficiencia hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en términos de niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a una paciente a la hiperpotasemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del intervalo 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 blancas.

- Etinilestradiol

#### Absorción

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de su administración oral. Tras la administración oral de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/ml entre 1-2 h después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso es aproximadamente del 60 %. La ingestión concomitante de alimentos disminuyó la biodisponibilidad de etinilestradiol en aproximadamente 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 se caracteriza por una semivida de aproximadamente 24 horas. Etinilestradiol se une, principalmente pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente en el 98,5 %) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y de la globulina fijadora de corticoides (CBG). Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg.

#### Biotransformación

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

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

#### Eliminación

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

### Condiciones en estado de equilibrio

El estado de equilibrio se alcanza tras aproximadamente 14 días de toma diaria de comprimidos de forma ininterrumpida. Los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de aproximadamente 1,5 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 su acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad sobre la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales, considerados como específicos de especie. Tras las exposiciones a dosis superiores a las de las usuarias de Drosbelalleflex, 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 para el medio acuático (ver sección 6.6).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### *Núcleo del comprimido:*

- Lactosa monohidrato
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Estearato de magnesio (E470b)
- Povidona K-30 (E1201)
- Croscarmelosa sódica
- Polisorbato 80

#### *Recubrimiento con película del comprimido:*

- Alcohol polivinílico
- Macrogol (3350)
- Talco (E553b)
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

Conservar por debajo de 30°C.

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

Cada blister de PVC/PVDC/Aluminio contiene 24 comprimidos recubiertos con película.

Cada caja contiene 1 blister. Cada caja de cartón contiene un total de 24 comprimidos.  
Cada caja contiene 5 blisters. Cada caja de cartón contiene un total de 120 comprimidos.

Cada envase de Drosbelalleflex incluye siete (1x7) o treinta y cinco (5 × 7) pegatinas adhesivas con los días de la semana impresos

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

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medioambiente (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**

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

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

Nº Reg.: 80604

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

Mayo 2016

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

Noviembre 2022