

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 3 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

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

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

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido: 44 mg de lactosa monohidrato

4 comprimidos recubiertos con película de color blanco, de placebo (inactivos):
El comprimido no contiene principios activos.

Excipiente(s) con efecto conocido: 89,5 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticonceptivo oral.

La decisión de prescribir Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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 Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis con otros AHC (ver las secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Método de administración: vía oral

Posología

Cómo tomar Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2–3 días después de empezar a tomar los comprimidos placebo (última fila) y es posible que no haya cesado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo comenzar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en 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).

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

La mujer debe empezar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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 Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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 progestágenos (píldora de solo progestágeno, inyección, implante) o un sistema intrauterino de liberación de progestágenos (SIL)

La píldora de solo progestágenos 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 Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido:

El olvido de la toma de los comprimidos placebos (4ª fila) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos placebo.

Los siguientes consejos se refieren sólo al **olvido de comprimidos activos**:

- Si se retrasa **menos de 24 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde e ingerir los comprimidos siguientes a la hora habitual.
- Si se retrasa **más de 24 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:
 1. El intervalo recomendado de comprimidos sin hormonas es de 4 días. La toma de comprimidos nunca debe de ser suspendida por un tiempo superior a 7 días.
 2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo–hipófisis–ovario.

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 periodo de comprimidos placebo. 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 comprimidos activos. Debe evitarse el intervalo de 4 días de comprimidos placebos. El siguiente blister se debe empezar inmediatamente. No es probable que la usuaria presente un sangrado de privación hasta que acabe los comprimidos activos del segundo blister, 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 blister 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 blister.

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 «Procedimiento 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 envase.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis sin tomar los comprimidos placebo del envase actual. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta que se terminen los comprimidos activos del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar hemorragia por privación o manchado. Posteriormente, la toma regular de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis se reanuda tras la fase de comprimidos placebo. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia, y de que experimente manchado y hemorragia por privación durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis solo está indicado después de la menarquia.

Pacientes de edad avanzada

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

<denominación de fantasía> está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Consulte también las secciones 4.3 y 5.2.

Pacientes con insuficiencia renal

<denominación de fantasía> está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda. Consulte también las secciones 4.3 y 5.2.

.

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no deben usarse en las siguientes circunstancias. Si alguna de estas circunstancias aparece por primera vez durante el uso de AHC, se deberá parar inmediatamente el uso del producto:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso – TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])
 - Predisposición hereditaria o adquirida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluido el factor V de Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
 - Riesgo alto de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4)
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

- Tromboembolismo arterial – ictus actual, antecedentes de ictus (p. ej., infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej., angina de pecho)
- Enfermedad cerebrovascular - ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej., accidente isquémico transitorio, AIT)
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave, como:
 - diabetes *mellitus* con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia 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.
- Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis.

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

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).

Transtornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

La utilización de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer, para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis, cómo afectan sus actuales factores de riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

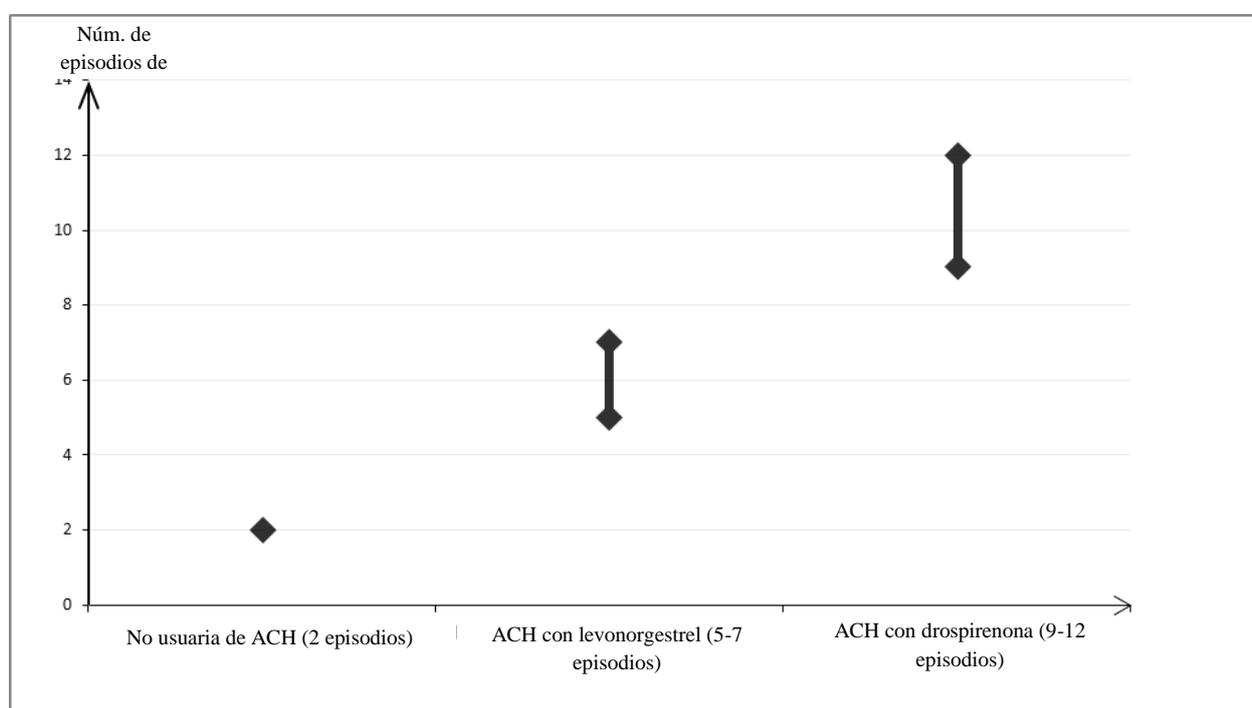
En mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el periodo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene drospirenona, entre 9 y 12 presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 6² entre las mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

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

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

Número de TEV por 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (véase tabla).

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

¹ 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.

² 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

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Observación
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial a medida que aumenta el IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe usar otro método anticoncepción para evitar un embarazo involuntario.
Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión de > 4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo	Se deberá considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50 años).	Si se sospecha la existencia de una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Otras enfermedades asociadas al TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad	Especialmente por encima de los 35 años

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

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

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

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

- hinchazón unilateral de la pierna y/o el pie, o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares

Algunos de estos síntomas (p. ej., «falta de aliento», «tos») son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

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

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora que puede evolucionar hasta pérdida de visión. A veces la pérdida de visión se puede producir ocurrir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

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

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver la tabla). Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso, se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Observación
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticoncepción diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor a edad relativamente temprana, p. ej., menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida;
- pérdida de conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

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

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

- dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el torax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

• Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha 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 factores 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 raras ocasiones 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 µg 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 progestagénico de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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 puede 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 epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante la utilización de AOC.

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.

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.

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis contiene lactosa y sodio

Cada comprimido rosa de este medicamento contiene 44 mg de lactosa monohidrato por comprimido, cada comprimido blanco contiene 89,5 mg de lactosa monohidrato. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”

Exploración/consulta médica

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

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

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

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 ciclos.

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.

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.

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 mujeres que tomen Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no

hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Drosipirenona/Etinilestradiol Exeltis puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

- Efectos de otros medicamentos sobre Drosipirenona/Etinilestradiol Exeltis

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 drosipirenona en el plasma humano son generados sin implicación del sistema citocromo P450. Por tanto, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan en el metabolismo de la drosipirenona.

- Efectos de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales 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.

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. No obstante, no se ha estudiado el uso concomitante de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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 también la sección 4.4.

- Otras interacciones
- Pruebas de laboratorio

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis, 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 Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a los efectos negativos de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta el momento no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

Se debe considerar el aumento del riesgo de TEV durante el periodo posparto al reanudar la toma de Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis (ver secciones 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

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis 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

Para reacciones adversas graves en usuarias de AOC, ver también la sección 4.4.

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

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

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

Clase de Sistemas de Órganos (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)	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	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica	Hipersensibilidad Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
Trastornos endocrinos			Trastornos endocrinos	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito aumentado Anorexia Hipertasemia Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	Depresión Nerviosismo Somnolencia	Anorgasmia Insomnio	

Clase de Sistemas de Órganos (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)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
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	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA) Flebitis Trastorno vascular Epistaxis Síncope	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal Vómitos Dispepsia Flatulencia Gastritis Diarrea	Abdomen agrandado Trastorno gastrointestinal Plenitud gastrointestinal Hernia de hiato Candidiasis oral Estreñimiento Sequedad de boca	
Trastornos hepatobiliares			Dolor biliar Colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Prurito 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 extremidades Calambres musculares		

Clase de Sistemas de Órganos (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)	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
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	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Pérdida de peso	

* Las irregularidades del sangrado suelen remitir al continuar el tratamiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

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

- Trastorno tromboembolismo venoso
- Trastorno tromboembolismo arterial
- 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, migraña, 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 intermenstrual y/o fallo 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 Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis. 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. La hemorragia por privación puede incluso ocurrir en niñas antes de la menarquia si tomaron accidentalmente el 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

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

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

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

En un estudio de 3 ciclos de inhibición de la ovulación que comparó drospirenona 3 mg / etinilestradiol 0,20 mg en un régimen de 24 días y un régimen de 21 días, el régimen de 24 días se asoció con una mayor supresión del desarrollo folicular. Después de los errores de dosificación intencionalmente introducidos durante el tercer ciclo de tratamiento, una mayor proporción de mujeres en el régimen de 21 días mostró actividad ovárica incluyendo ovulaciones de escape, en comparación con las mujeres que tomaron el régimen de 24 días. La actividad ovárica volvió a los niveles previos al tratamiento durante el ciclo posterior al tratamiento en el 91,8% de las mujeres que tomaron el régimen de 24 días

Drospirenona/Etinilestradiol Exeltis es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y mineralocorticoideas leves. Carece de actividad estrogénica, glucocorticoidea y

antigluocorticoidea. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoideas de este medicamento producen un efecto antimineralocorticoideo ligero.

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

Tras 6 meses de tratamiento, en comparación con el placebo, se mostró, desde el punto de vista estadístico, una disminución significativamente mayor al 15,6% en lesiones inflamatorias (49,3% frente a 33,7%), un 18,5% en lesiones no inflamatorias (40,6% frente a 22,1%), y un 16,5% en el total de lesiones contabilizadas (44,6% frente a 28,1%), mostrando una calificación de “limpia” o “casi limpia” en la escala Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Drospirenona

Absorción

Drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa 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 ambos sin la intervención del sistema P450. Una pequeña parte de la drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y ha demostrado tener capacidad de inhibir esta enzima y también al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y citocromo P450 2C19 *in vitro*.

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.

Condiciones en estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones séricas máximas de drospirenona en el estado estacionario de aproximadamente 70 ng/ml después de unos 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de

drospirenona se acumularon en un factor de aproximadamente 3 como consecuencia de la tasa entre la semivida terminal y el intervalo de dosificación.

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 es sometido a conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. 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.

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 estacionario

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de drospirenona y etinilestradiol se limitaron a los asociados a 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 este medicamento, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos activos (rosas):

Núcleo del comprimido:

- Lactosa monohidrato
- Almidón pregelatinizado (de maíz)
- Povidona K-30 (E1201)
- Croscarmelosa sódica
- Polisorbato 80 (E433)
- Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película del comprimido:

- Poli (vinil alcohol)
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol (3350)
- Talco (E553b)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

Comprimidos recubiertos de placebo (blancos):

Núcleo del comprimido:

- Lactosa anhidra
- Povidona K-30 (E1201)
- Estearato Magnesico (E470b)

Recubrimiento con película del comprimido:

- Poli (vinil alcohol)
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol 3350
- Talco (E553b)

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

Blister de transparente a ligeramente opaco transparente, de PVC/PVdC-Al.

Tamaños de envase:

1x28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos activos + 4 comprimidos de placebo)

3x28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos activos + 4 comprimidos de placebo)

6x28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos activos + 4 comprimidos de placebo)

13x28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos activos + 4 comprimidos de placebo)

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos no utilizados o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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

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

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022