

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DROSPIRENONA  / ETINILESTRADIOL

~~0,02 mg~~ **3/0,03 COMPRIMIDOS**

1. DENOMINACION

Nombre : DROSPIRENONA 3mg / ETINILESTRADIOL 0,02mg 3/0,03
COMPRIMIDOS

Principio Activo : Drospirenona / Etinilestradiol

Forma Farmacéutica : Comprimidos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

2. PRESENTACION Y COMPOSICIÓN

Estuche con 24 comprimidos activos, de color amarillo claro , más 4 comprimidos placebos (inactivos) de color blanco o casi blanco

•

Cada comprimido activo contiene:

Drospirenona (Micronizado)

3,00 mg

Etinilestradiol (Micronizado)

0,03mg

Excipientes: ~~(Según última fórmula aprobada)~~ Lactosa monohidrato, almidón de maíz, crospovidona, Povidona K25, estearato de magnesio, colorante FD&C Amarillo N°6 (crepúsculo), colorante FD&C Amarillo N°5 (tartrazina), colorante FD&C Azul N°2, c.s.

Cada comprimido placebo (inactivo) contiene:

Excipientes: Lactosa monohidrato, polacrilina potásica, estearato de magnesio, c.s.

3. CATEGORIA

Terapia Hormonal. Progestágenos y estrógenos de combinación fija.

4. INDICACIONES

Anticoncepción oral

5. POSOLOGIA

¿Cómo tomar Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos?

Los comprimidos deben tomarse por vía oral en el orden indicado en el blíster, a la misma hora, todos los días, con líquido si fuera necesario. Se debe tomar un comprimido cinco veces al día, con un intervalo de 4 horas entre cada una. Cada nueva dosis se empezará después de un intervalo de 7 días desde la última dosis.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

06 NOV. 2013

N° Ref.: RF460407/13
N° Registro: F-20.497/13
Firma Profesional: A

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS

La toma de comprimidos es continua, se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos, primero se deben tomar los 24 comprimidos activos y luego los 4 comprimidos inactivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido placebo 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 terminado antes de empezar el siguiente envase.

¿Cómo comenzar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos?

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

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual).

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

La mujer debe empezar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo, pero a más tardar al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos preferiblemente el día de la retirada, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar.

- *Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI).*

La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día (si se trata de un implante o de un SLI, 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 toma de comprimidos.

- *Tras un aborto en el primer trimestre*

La mujer puede empezar a tomar Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos 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 3/0,03 comprimidos entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOCs, o bien esperar hasta su primer período menstrual.

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS**

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

El olvido de la toma de los comprimidos placebo de la última fila del blíster no tiene consecuencias. No obstante, éstos deben desecharse para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de toma de comprimidos placebo. Las siguientes recomendaciones se refieren sólo al olvido de comprimidos activos:

Si se retrasa menos de 12 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 tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 12 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. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 4 días consecutivos.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

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

- Día 1-7

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén de la fase de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Día 8-14

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le aconsejará que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Día 15-24

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de toma de comprimidos placebo.

No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS

primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. Tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 4 comprimidos placebo de la última fila se deben desechar. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final de la toma de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Entonces, se debe tomar los comprimidos placebo de la última fila durante 4 días como máximo, incluidos los días en que olvidó los comprimidos y continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en la fase de toma de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Recomendación en caso de alteraciones gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase.

¿Cómo retrasar una hemorragia por privación?

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro blíster de **Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos** 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 3/0,03 comprimidos** se reanuda tras el período habitual de toma de comprimidos placebo.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de toma de comprimidos placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea la fase, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y manchado durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS

6. FARMACOLOGIA.

Mecanismo de acción.

Drospirenona/Etinilestradiol 3/0,03 comprimidos es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que trabaja principalmente suprimiendo la ovulación. Además, los agentes AOC causan cambios del moco cervical que bloquean la penetración del esperma y cambios endometriales que reducen la probabilidad de implantación.

Aunque el mecanismo exacto de la acción en el acné es desconocido, la drospirenona y etinilestradiol aumentan la globulina transportadora de hormonas sexuales disminuyendo la testosterona libre.

7. FARMACOCINETICA.

Drospirenona

Absorción

Drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral. Tras la administración de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas de principio activo de aproximadamente 38 ng/ml entre 1–2 h después de la 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 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). Sólo 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. El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

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

Eliminación

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

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS

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 3 como consecuencia de la tasa entre la semivida y el intervalo de administración.

Poblaciones especiales

Efecto de la insuficiencia renal

Los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario, en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CLcr, 50–80 ml/min), fueron comparables 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 única, el aclaramiento oral (CL/F) disminuyó aproximadamente un 50 % en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, comparado con las voluntarias con función hepática normal. La disminución 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 al paciente a la hipercalcemia), no se observó un incremento en las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child–Pugh B).

Grupos étnicos

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

Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de 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 del etinilestradiol en aproximadamente un 25% de las pacientes investigadas, mientras que no se observó ningún cambio en el resto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS**

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, mayoritariamente pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente en un 98,5%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG y de la globulina fijadora de corticoides (CBG). Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg.

Metabolismo

Etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. Se metaboliza primariamente mediante hidroxilación aromática, aunque se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, los cuales están presentes como metabolitos libres y conjugados en forma de 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 de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio

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

8. INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben emplear en presencia de cualquiera de los cuadros que se indican a continuación. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej., infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej., angina de pecho o accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Presencia de uno o más factores de riesgo, graves o múltiples, de trombosis arterial: o diabetes mellitus con síntomas vasculares, o hipertensión grave, o dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida a padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de

REF.RF460407/13

REG.ISP°F-20.497/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL 3/0,03 COMPRIMIDOS

proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

- Presencia o antecedentes de pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Advertencias

Si alguno de los cuadros/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida empezar a usar el medicamento. Si alguno de estos cuadros o de estos factores de riesgo se agrava, se exacerba o aparece por primera vez, la mujer debe consultar al médico. El médico entonces deberá decidir si se debe suspender el uso del AOC.

Trastornos vasculares

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado por primera vez **o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo de por lo menos un mes sin haber tomado comprimidos.**

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados de baja dosis de estrógenos (< 0,05 mg de etinilestradiol) sin factores de riesgo conocidos para TEV, oscila entre 20 casos por 100.000 mujer-años (para AOCs que contienen levonorgestrel) y en 40 casos por 100.000 mujer-años (para AOCs que contienen desogestrel/gestodeno). En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años y 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de TEV con anticonceptivos orales (AOs) que contienen drospirenona es más alto que en AOs que contienen levonorgestrel (llamados preparados de segunda generación) y sería similar al riesgo con AOs que contienen desogestrel/gestodeno (llamados preparados de tercera generación).