

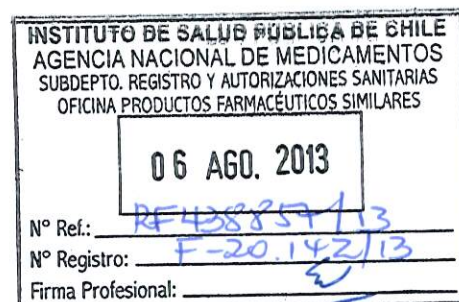
**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**Ladygex-20 Comprimidos**

**1. DENOMINACIÓN**

Nombre : Ladygex-20 Comprimidos

Principio Activo : Drospirenona / Etinilestradiol

Forma Farmacéutica : Comprimidos

**2. PRESENTACION Y COMPOSICIÓN**

**Principios activos: Comprimidos circulares, biconvexos de color amarillo claro. Una cara grabada con la inscripción "144".**

**Placebo: Comprimidos circulares, biconvexos de color verde. Una cara grabada con la inscripción "304".**

~~Estuche con 24 comprimidos activos, de color amarillo pálido, más 4 comprimidos placebos (inactivos) de color verde claro:~~

- Cada comprimido ( amarillo) activo contiene:  
Drospirenona 3,00 mg  
Etinilestradiol 0,02 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Crospovidona, Povidona, Estearato de magnesio, Colorante FD&C Amarillo N°6, laca, Colorante FD&C Amarillo N°5, laca, Colorante FD&C Azul N°2, laca
- Cada comprimido verde (placebo) contiene: Lactosa monohidrato, Óxido de hierro amarillo, Colorante FD&C azul N°1, Polacrilina potásica, estearato de magnesio  
Excipientes: (Según última fórmula aprobada)

**3. CATEGORIA**

Terapia Hormonal.

**4. INDICACIONES**

Anticoncepción oral. Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres mayores de 14 años que deseen anticoncepción oral.

**5. POSOLOGIA**

¿Cómo tomar Ladygex-20 Comprimidos?



## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un vaso ~~peee~~ de agua líquida. 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 Ladygex-20 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 Ladygex-20 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 Ladygex-20 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 Ladygex-20 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 Ladygex-20 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

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

1. Tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos 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 Ladygex-20 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 ese período ~~la extensión~~, la mujer puede experimentar hemorragia por privación o manchado. Posteriormente, la toma regular de Ladygex-20 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).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

#### 6. FARMACOLOGIA.

##### Mecanismo de acción.

Ladygex-20 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 espermatozoides 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*

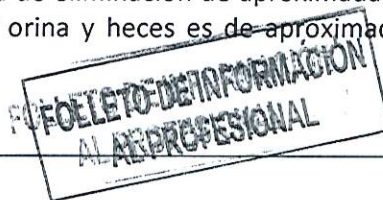
Tras su administración por vía oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen con una semivida de 31 h. Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo el 3–5% de la concentración total del 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.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 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 PROFESIONAL

### Ladygex-20 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 dislipoproteínemia 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 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.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.

#### Advertencias

**Los registros sanitarios de productos farmacéuticos de uso anticonceptivo que contienen DROSPIRENONA quedan en adelante sometidos al envío de informes periódicos de seguridad, de acuerdo a los plazos establecidos en la Norma Técnica N°140 del MINSAL sobre Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de uso humano, y a la presentación de un plan de manejo de riesgos.**

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

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).

En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los AOCs combinados con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio).

En usuarias de píldora anticonceptiva, se han notificado de forma extremadamente rara casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas. No existe consenso acerca de si la aparición de estos acontecimientos se asocia al empleo de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de los episodios trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales, o de un accidente cerebrovascular, pueden incluir:

- dolor y/o inflamación inusual y unilateral en los miembros inferiores,
- dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo,
- disnea de aparición repentina,
- episodios de tos de inicio repentino,
- cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada,
- pérdida repentina de visión, parcial o completa,
- diplopía,
- habla confusa o afasia
- vértigo,
- colapso con convulsiones focales o sin ellas,
- debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo,
- trastornos motores,
- abdomen "agudo".

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC aumenta con:

- la edad,
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC,
- la inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas circunstancias, es aconsejable suspender la toma de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se deberá considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido con antelación la toma de la píldora,

- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>),
- no hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:

- la edad,
- el tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC),
- la dislipoproteinemia,
- la hipertensión,
- la migraña,
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>),
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC),
- la enfermedad valvular cardíaca,
- la fibrilación auricular.

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOCs que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe suspender el uso de AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Es preciso tener en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio (para información sobre "Embarazo y lactancia")

Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos vasculares adversos incluyen: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar la discontinuación inmediata de los AOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

#### *Tumores*

En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado un aumento del riesgo de cáncer cervical al uso de AOCs durante largos periodos de tiempo (> 5 años); sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la discontinuación de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las mujeres que toman AOCs o que los han tomado recientemente es pequeño en relación con el riesgo total 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 AOCs, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOCs en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En raros casos se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOCs y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

El uso de AOCs a dosis altas (con 50 microgramos de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. No se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOCs a dosis bajas.

#### *Otras afecciones*

El componente progestágeno de Ladygex-20 Comprimidos es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico realizado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron de forma leve, aunque no significativa, durante la toma de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en el límite superior de los valores de referencia, principalmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOCs.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, son raros los casos con relevancia clínica. La discontinuación inmediata del uso de AOCs sólo está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC en pacientes con hipertensión

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

preexistente se observan valores constantemente elevados de la presión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, puede reanudarse la toma de AOC si se considera apropiado.

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

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOCs hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o un prurito asociado a colestasis que se hayan manifestado previamente durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de los AOCs.

Aunque los AOCs pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario alterar la pauta terapéutica en diabéticas que usan AOCs a dosis bajas (con < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante el uso de AOC se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

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

#### **Disminución de la eficacia**

La eficacia de los AOCs puede disminuir, por ejemplo, en caso de olvido de la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos o uso de medicación concomitante.

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

##### **Influencia de otros medicamentos sobre Ladygex-20 Comprimidos**

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden producir hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción. Las siguientes interacciones han sido comunicadas a través de la literatura médica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

#### *Metabolismo hepático*

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos inductores de las enzimas hepáticas, lo que puede provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (p. ej., con fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentan y medicamentos para el VIH (p. ej. ritonavir, nevirapina) y también posiblemente con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Habitualmente la inducción enzimática máxima no se observa hasta que transcurren unos 10 días, pero puede mantenerse al menos hasta 4 semanas después de la discontinuación del tratamiento.

#### *Interferencia con la circulación enterohepática*

También se han notificado fallos de los anticonceptivos con los antibióticos como ampicilinas y tetraciclinas. No se ha dilucidado el mecanismo de este efecto.

#### *Medidas a tomar*

Las mujeres tratadas durante periodos cortos con cualquiera de los grupos de medicamentos mencionados anteriormente, o con los principios activos individuales (medicamentos inductores de las enzimas hepáticas) aparte de rifampicina, deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC, es decir, durante el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y en los 7 días siguientes a la discontinuación.

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del AOC mientras dure la administración de rifampicina y durante los 28 días siguientes a su discontinuación.

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

Las mujeres tratadas con antibióticos (además de rifampicina, ver lo descrito anteriormente) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de suspender el tratamiento.

Si la administración concomitante del medicamento dura más que los comprimidos del envase del blíster de AOC, los comprimidos placebo se deben eliminar y se debe empezar el siguiente envase de AOC sin dejar el habitual intervalo sin tomar comprimidos.

Los principales metabolitos de drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de drospirenona.

#### **Influencia de Ladygex-20 Comprimidos sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Basándose en estudios de 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 a dosis de 3 mg, con el metabolismo de otros principios activos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

#### Otras interacciones

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 Ladygex-20 Comprimidos con antagonistas de aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

#### Pruebas de laboratorio

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

#### Embarazo y lactancia

Ladygex-20 Comprimidos no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Ladygex-20 Comprimidos, 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 AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOCs fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

En estudios con animales se han observado reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia. En función de estos datos en animales, no se pueden descartar las reacciones adversas debidas a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOCs durante el embarazo no proporciona datos indicativos de una reacción adversa en humanos.

Los datos disponibles acerca del uso de Ladygex-20 Comprimidos durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a las reacciones adversas de Ladygex-20 Comprimidos sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

La lactancia puede resultar afectada por los AOCs, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el uso de AOCs hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOCs pueden eliminarse a través de la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarias de AOCs.

#### Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de Ladygex-20 Comprimidos :

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 reacciones relacionadas.

**Reacciones adversas asociadas al uso de Ladygex-20 Comprimidos como anticonceptivo oral o en tratamientos del acné vulgar moderado según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y los términos MedDRA.**

| Clasificación de órganos del sistema (MedDRA versión 9.1) | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ ) | Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $<1/100$ ) | Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )                          | 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<br>Trombocitopenia                                        |                                                                               |
| Trastornos del sistema inmunológico                       |                                       |                                               | Reacción alérgica                                                | Hipersensibilidad                                                             |
| Trastornos endocrinos                                     |                                       |                                               | Trastorno endocrino                                              |                                                                               |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición              |                                       |                                               | Aumento del apetito<br>Anorexia<br>Hipercalcemia<br>Hiponatremia |                                                                               |
| Trastornos psiquiátricos                                  | Labilidad emocional                   | Depresión<br>Nerviosismo<br>Somnolencia       | Anorgasmia<br>Insomnio                                           |                                                                               |
| Trastornos del sistema nervioso                           | Cefalea                               | Mareo<br>Parestesia                           | Vértigo<br>Temblor                                               |                                                                               |
| Trastornos oculares                                       |                                       |                                               | Conjuntivitis<br>Sequedad ocular                                 |                                                                               |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

|                                                               |                                            |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                               |                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Trastorno ocular                                                                                                                                                                                                              |                     |
| <b>Trastornos</b>                                             |                                            |                                                                                                                            | Taquicardia                                                                                                                                                                                                                   |                     |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |                                            | Migraña                                                                                                                    | Flebitis                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|                                                               |                                            | Vena varicosa                                                                                                              | Trastorno vascular                                                                                                                                                                                                            |                     |
|                                                               |                                            | Hipertensión                                                                                                               | Epistaxis                                                                                                                                                                                                                     |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Síncope                                                                                                                                                                                                                       |                     |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          | Náuseas                                    | Dolor                                                                                                                      | Aumento                                                                                                                                                                                                                       |                     |
|                                                               |                                            | Vómitos<br>Dispepsia<br>Flatulencia<br>Gastritis<br>Diarrea                                                                | De tamaño del abdomen Trastorno gastrointestinal Plenitud gastrointestinal Hernia de hiato Candidiasis oral Estreñimiento Sequedad de boca                                                                                    |                     |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              |                                            |                                                                                                                            | Dolor biliar                                                                                                                                                                                                                  |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Colecistitis                                                                                                                                                                                                                  |                     |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido</b>                     |                                            | Acné<br>Prurito<br>Rash                                                                                                    | Cloasma<br>Eccema<br>Alopecia<br>Dermatitis acneiforme<br>Sequedad de piel<br>Eritema nodoso<br>Hipertrichosis<br>Trastorno cutáneo<br>Estrías<br>Dermatitis de contacto<br>Dermatitis por fotosensibilidad<br>Nódulo cutáneo | Eritema multi-forme |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |                                            | Dolor en las extremidades<br>Calambres musculares                                                                          |                                                                                                                                                                                                                               |                     |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>        | Dolor mamario<br>Metrorragia*<br>Amenorrea | Candidiasis vaginal<br>Dolor pélvico<br>Aumento del tamaño de las mamas<br>Mama fibroquística<br>Sangrado uterino/vaginal* | Dispareunia                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Vulvovaginitis                                                                                                                                                                                                                |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Sangrado post-coital                                                                                                                                                                                                          |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Sangrado por privación                                                                                                                                                                                                        |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Quiste mamario                                                                                                                                                                                                                |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Hiperplasia mamaria<br>Neoplasia mamaria                                                                                                                                                                                      |                     |
|                                                               |                                            |                                                                                                                            | Pólipo cervical<br>Atrofia endometrial                                                                                                                                                                                        |                     |

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

|                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                     |                                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|
|                                                                          |  | Secreción genital<br>Sofocos<br>Vaginitis<br>Trastorno menstrual<br>Dismenorrea<br>Hipomenorrea<br>Menorragia<br>Sequedad vaginal<br>Frotis de Papanicolaou sospechoso.<br>Disminución de la libido | Quiste ovárico<br>Aumento del tamaño del útero |  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |  | Astenia<br>Aumento de la sudoración<br>Edema (edema generalizado, edema periférico, edema facial)                                                                                                   | Malestar                                       |  |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |  | Aumento de peso                                                                                                                                                                                     | Pérdida de peso                                |  |

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

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos graves en las mujeres usuarias de AOCs:

- trastornos tromboembólicos venosos,
- trastornos tromboembólicos arteriales,
- hipertensión,
- tumores hepáticos,
- aparición o deterioro de cuadros en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica,
- cloasma,
- los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

### Ladygex-20 Comprimidos

---

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOCs es ligeramente mayor. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.

#### 9. INFORMACION TOXICOLOGICA.

##### Sintomas

Náuseas, vómitos y, en las chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve.

##### Tratamiento.

No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

##### Rango de Toxicidad

Las dosis en intoxicaciones agudas son desconocidas. Las dosis tóxicas en humanos no ha sido establecidos.

#### 10.- BIBLIOGRAFIA.

Drospirenone/Ethinyl Estradiol DrugPoint de Micromedex 2.0. Versión Online  
[www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com). Visita 30 .10.2012

Ficha Técnica "LADYGEX-20 COMPRIMIDOS 0,02 MG/3 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA - N.R.: 76726" de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [en línea], [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) [consulta 17.12. 2012]

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL