

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drosure Diario 0,03 mg/3 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos amarillos (comprimidos activos):

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,03 mg de etinilestradiol y 3 mg de Drospirenona

Excipientes:

62 mg de lactosa monohidrato

Comprimidos blancos (comprimidos placebo)

El comprimido no contiene principios activos

Excipiente:

89,5 mg de lactosa anhidra

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos activos: Comprimidos recubiertos con película, amarillos, redondos.

Comprimidos placebo: Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral

4.2 Posología y forma de administración

Vía de administración: uso oral.

Cómo tomar Drosure Diario

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 blister.

La toma de comprimidos de Drosure Diario 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 deprivación 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 Drosure Diario

- 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 método anticonceptivo oral combinado (anticonceptivos orales combinados (AOC), anillo vaginal o parche transdermico).

La mujer debe empezar a tomar Drosure Diario 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 al finalizar la toma de los comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Drosure Diario preferentemente el día de su extracción, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

- Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (comprimidos , inyección o implante basado sólo en progestágenos) o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (DIU).

La mujer puede sustituir cualquier día el comprimido sólo de progestágeno (si se trata de un implante o de un DIU, se sustituirá el mismo día de su extracción y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección) pero, en todos estos casos, se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de 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 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 AOC, o bien esperar hasta su primer período menstrual.

Para mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6.

Procedimiento a seguir en caso de no tomar algún comprimido

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

La siguiente advertencia se refiere al olvido de la toma de los comprimidos activos (filas 1 a 3 del blister):

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 e ingerir 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 7 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:

- **Semana 1**

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, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén de la fase de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

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 7 días .

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de 7 días 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 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. 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 a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) deben ser desecharlos. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente.

Probablemente no haya una hemorragia por deprivación hasta el final de la toma de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia por deprivación en los días de toma de comprimidos.

2. También se debe recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. A continuación, debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos placebo)

durante 7 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 deprivación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea grave), 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, tal como se expone en la sección 4.2. 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 deprivación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase de Drosure Diario 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 manchado o hemorragia por deprivación. Posteriormente, la toma regular de Drosure Diario 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 el siguiente período de comprimidos placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por deprivación, y de que experimente manchado y hemorragia por deprivación durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

4.3 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 prodromáticas (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
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - 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 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 de Drosure Diario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 circulatorios

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 una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado por primera vez.

En estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) (incluido Drosure Diario), oscila entre 20 casos por 100.000 mujeres-año (para ACO que contienen levonorgestrel) y 40 casos por 100.000 mujeres-año (para ACO que contienen desogestrel/gestodeno). En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-año y 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1%-2% de los casos.

En estudios epidemiológicos también se ha observado que el riesgo de TEV para AOC que contienen drospirenona es mayor que para los AOC que contienen levonorgestrel (denominadas preparaciones de segunda generación) y es similar al riesgo de los AOC que contienen desogestrel – gestodeno (denominados de tercera generación).

En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los AOC a un aumento del riesgo de tromboembolia 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 una 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 los miembros inferiores 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 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/m²).
- 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/m²).
- 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. Asimismo, hay que tener en cuenta la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC 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”, ver sección 4.6).

Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos vasculares adversos incluyen la 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.

- **Tumores**

En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino al uso de AOC durante largos períodos 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 AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la discontinuación 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 mujeres que toman AOC 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 AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

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

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

- **Otras situaciones**

El componente progestágeno de Drosure Diario 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. Ver sección 4.5

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

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

Aunque los AOC 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 AOC 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 AOC.

Cada comprimido de color amarillo de este medicamento contiene 62 mg de lactosa por comprimido, y los comprimidos blancos contienen 89,5 mg. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp(insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drosure Diario, es necesario determinar los antecedentes médicos completos (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). También hay que indicar a la paciente que lea cuidadosamente el prospecto

y siga las instrucciones que en él se proporcionan. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las recomendaciones clínicas establecidas y se adaptarán a cada caso concreto.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ejemplo, en caso de olvido de la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales, como vómitos o diarrea grave (ver sección 4.2) o uso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia por deprivación), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen tras ciclos previos regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por deprivación durante la fase de comprimidos placebo. Si el AOC se ha tomado siguiendo 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 hemorragia por deprivación, o si faltan dos hemorragias por deprivación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando el AOC.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

- Influencia de otros medicamentos sobre Drosure Diario

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

Metabolismo hepático

Pueden aparecer interacciones con fármacos inductores de las enzimas hepáticas, lo que puede provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (por ejemplo con fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina, bosentan y medicamentos para VIH (p ej. ritonavir, nevirapina) y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Habitualmente la inducción enzimática máxima no se observa hasta que transcurren 2–3 semanas, 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 períodos cortos (hasta de una semana) con cualquiera de los grupos de medicamentos mencionados anteriormente, o con los principios activos individuales (medicamentos inductores de las enzimas hepáticas) aparte de la 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 a largo plazo con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (rifampicina, ver más arriba) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su discontinuación.

Si la administración concomitante del medicamento dura más que los comprimidos activos del envase de AOC, los comprimidos placebo deben ser desechados y se debe iniciar inmediatamente el siguiente envase de AOC.

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 Drosure Diario 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 dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos.

- Otras interacciones

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 ha sido estudiado el uso concomitante de Drosure Diario con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. (Ver sección 4.4).

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Drosure Diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Drosure Diario, 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 fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo. No se han realizado este tipo de estudios con Drosure Diario.

En estudios con animales se han observado efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). 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 AOC durante el embarazo no proporciona datos indicativos de una reacción adversa en humanos.

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

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. 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 a través de la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

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 y utilizar máquinas en usuarias de AOC.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos graves de los AOC se indican en la sección 4.4

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de Drosure Diario:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	$\geq 1/100$	$a < 1/100, \geq 1/1000$	$< 1/1000$
Trastornos del sistema inmunológico			Asma
Trastornos endocrinos	Trastornos menstruales Hemorragia intermenstrual Dolor de mama		Secreción mamaria
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Estado de ánimo depresivo	Cambios de la libido	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión Hipotensión	Tromboembolia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Eccema Prurito	Eritema nodoso Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Leucorrea Candidosis vaginal	Vaginitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquidos Cambios en el peso corporal	

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

- 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, migraña, endometriosis, 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.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC 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. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con Drosure Diario. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en caso de sobredosis de comprimidos activos son: náuseas, vómitos y, en las chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas. Código ATC: G03AA12

Índice de Pearl: 0,31 (límite superior 97,5%, intervalo de confianza 0,91)

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

Drosure Diario es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antiminerálorcorticoides leves. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. 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 antiminerálorcorticoides de Drosure Diario producen un efecto antiminerálorcorticoide ligero.

Con la utilización de AOC de dosis mayores (50 µg de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio. No se ha confirmado si esto también es aplicable a AOC de dosis menores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 del principio activo de aproximadamente 38 ng/ml entre 1-2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad oscila 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 de drospirenona en suero disminuyen con una semivida terminal de 31 horas.

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 entre el 3% y el 5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la 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 $3,7 \text{ l/kg} \pm 1,2 \text{ l/kg}$.

Metabolismo

Drospirenona se metaboliza intensamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman 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 los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19, *in vitro*.

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de $1,5 \text{ ml/min/kg} \pm 0,2 \text{ ml/min/kg}$. 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 unas 40 horas.

Condiciones en estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones séricas máximas de drospirenona en estado estacionario de unos 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 administración.

Poblaciones especiales de pacientes

Efecto de la insuficiencia renal

Los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CL_{Cr} , 50 ml/min - 80 ml/min) fueron comparables a los de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona en mujeres con insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} , 30 ml/min - 50 ml/min) fueron un 37% superiores, como media, comparados con los de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado también por las mujeres con insuficiencia renal leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efecto sobre 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 en el aclaramiento de drospirenona observada 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 hiperpotasiemia), no se observó un incremento de 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 ingestión .

Tras la administración de 30 µg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 100 pg/ml al cabo de 1-2 horas después de la ingestión. El etinilestradiol está sujeto a un intenso metabolismo de primer paso, que muestra grandes variaciones de unos individuos a otros. La biodisponibilidad absoluta es del 45% aproximadamente.

Distribución

Etinilestradiol tiene un volumen de distribución aparente de 5 l/kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 98% aproximadamente. Etinilestradiol induce la síntesis hepática de SHBG. Durante el tratamiento con 30 µg de etinilestradiol la concentración plasmática de SHBG aumenta de 70 nmol/l a unos 350 nmol/l. Etinilestradiol pasa en pequeñas cantidades a la leche materna (0,02% de la dosis).

Metabolismo

Etinilestradiol se metaboliza completamente (aclaramiento plasmático metabólico: 5 ml/min/kg).

Eliminación

Etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. 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 estacionario

Las condiciones en 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 1,4 a 2,1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de drospirenona y etinilestradiol se limitaron a los asociados a la acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad para la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales, considerados como específicos de especie. Tras la exposición a dosis de drospirenona superiores a las de las usuarias de Drosure Diario, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos activos (comprimidos amarillos):

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Crosppovidona
Povidona
Polisorbato 80
Esterato de magnesio

Cubierta:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

Comprimidos placebo (comprimidos blancos):

Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra
Povidona
Esterato de magnesio

Cubierta:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres con lámina de aluminio de apertura mediante presión y película de PVC/PVDC.

Tamaños de envase:

1 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)
2 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)
3 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)
6 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)
13 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 activos y 7 placebo)

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Effik, S.A.
C/ San Rafael , 3
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.037

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

28 de Marzo de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2012