

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Los comprimidos de placebo (blancos) no contienen principios activos.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido activo (rosa) contiene 40 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de placebo (blanco) contiene 68 mg de lactosa monohidrato.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

El comprimido recubierto con película activo es de color rosa, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara.

El comprimido recubierto con película de placebo es de color blanco a blanquecino, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Drovelis debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Drovelis con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología y forma de administración

### Cómo tomar Drovelis

Vía oral.

Se debe tomar un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Cada envase comienza con 24 comprimidos rosas activos, seguidos de 4 comprimidos blancos de placebo. Cada envase nuevo se comienza el día siguiente del último comprimido del envase anterior.

Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. Se debe colocar en el blíster de comprimidos la pegatina correspondiente al día de la semana en que se ha tomado el primer comprimido.

El sangrado por privación comienza generalmente 2 - 3 días después de empezar los comprimidos blancos de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver “Control del ciclo” en la sección 4.4.

### Cómo empezar a tomar Drovelis

- *Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes)*  
Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo menstrual de la mujer (es decir, el primer día de sangrado menstrual). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.  
Si el primer comprimido se toma en los días 2 a 5 de la menstruación de la mujer, este medicamento no será eficaz hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la toma del comprimido rosa activo. Por lo tanto, también debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo, durante esos primeros 7 días. La posibilidad de embarazo debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Drovelis.
- *Cambio de un AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)*  
La mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior.  
En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.
- *Cambio de un método solo con progestágeno (comprimido de solo progestágeno, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno*  
La mujer puede cambiar cualquier día del comprimido de solo progestágeno (de un implante o SIU, el día de su extracción, y de un inyectable, el día en el que debiera administrarse la siguiente inyección), pero en todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.
- *Después de un aborto en el primer trimestre*  
La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.
- *Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre*  
Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ha mantenido ya relaciones

sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Para las mujeres que están en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

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

Los comprimidos blancos de placebo de la última fila del blíster pueden omitirse. Sin embargo, se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos de placebo.

Las siguientes recomendaciones solo se refieren a **comprimidos rosas activos olvidados**:

Si han transcurrido **menos de 24 horas** desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de los comprimidos rosas activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido tan pronto como sea posible y continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido **más de 24 horas** desde que olvidó tomar cualquier comprimido rosa activo, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. El intervalo recomendado para los comprimidos sin hormonas es de 4 días, por lo que la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días.
2. Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico se necesitan siete días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos.

En consecuencia, pueden aplicarse las siguientes recomendaciones en la práctica diaria:

#### *Día 1 a 7*

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo, hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

#### *Día 8 a 17*

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado más de 1 comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos.

#### *Día 18 a 24*

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, si se ajusta el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al olvido del comprimido. Si este no es el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones

anticonceptivas adicionales hasta que haya completado 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos rosas activos se hayan acabado. Los 4 comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. Empezará a tomar los comprimidos activos del siguiente blíster de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado por privación antes de finalizar los comprimidos rosas activos del segundo blíster, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días que toma los comprimidos rosas activos.
2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos rosas activos del blíster actual. A continuación, deberá tomar los comprimidos blancos de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos y, posteriormente, continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta sangrado por privación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

#### Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos 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 rosa activo, se deberá tomar un nuevo comprimido activo (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, el nuevo comprimido rosa activo se deberá tomar en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si han transcurrido más de 24 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvido de tomar los comprimidos de la sección 4.2, “*Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido*”. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, deberá tomar el (los) comprimido(s) rosas activos adicionales que necesite de otro blíster.

#### Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster de Drovelis sin tomar los comprimidos blancos de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosas activos del segundo blíster se terminen. Durante este periodo de prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. A continuación, se reanuda la toma regular de Drovelis después de la fase de comprimidos de placebo.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo los días que desee. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y pueda presentar sangrado intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (igual que cuando se retrasa un período).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Drovelis no está indicado después de la menopausia.

##### *Insuficiencia renal*

Drovelis no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Drovelis está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

##### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios clínicos con Drovelis en pacientes con insuficiencia hepática. Drovelis está contraindicado en pacientes con una enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3).

### *Población pediátrica*

Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos.

## **4.3 Contraindicaciones**

Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos de AHC que contienen estetrol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de Drovelis. Los AHC no deben usarse en las siguientes situaciones. En caso de que cualquiera de las afecciones siguientes aparezca por primera vez durante el uso de Drovelis, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
- TEV - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- TEA - TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio [IM]) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular - ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio [AIT]).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
  - diabetes mellitus con síntomas vasculares; - hipertensión grave;
  - dislipoproteinemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drovelis antes de que decida empezar a tomar Drovelis.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Drovelis. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Drovelis contiene estetrol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estetrol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Drovelis.

En caso sospecha o confirmación de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción no hormonal adecuada alternativa debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

### Trastornos circulatorios

#### **Riesgo de TEV**

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de TEV, comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen etinilestradiol a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) combinado con levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Drovelis con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.**

**También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10 000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) muestran que de cada 10 000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima<sup>1</sup> que de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene etinilestradiol y drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 6<sup>2</sup> de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen estetrol y drospirenona con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja.

El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto.

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

En muy raras ocasiones se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

---

<sup>1</sup> Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando los riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel.

<sup>2</sup> Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres año (AM), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente de 2,3 frente a 3,6.

### Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla 1).

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

**Tabla 1: Factores de riesgo de TEV**

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

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre el embarazo y la lactancia, ver sección 4.6).

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

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

Los síntomas de TVP pueden incluir:

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

Los síntomas de EP pueden incluir:

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

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

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

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

**Riesgo de TEA**

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio (IM)) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio (AIT), ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

*Factores de riesgo de TEA*

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). Drovelis está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla 2: Factores de riesgo de TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	



Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.  Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### *Síntomas de TEA*

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

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

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

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

### *Tumores*

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs que contienen etinilestradiol durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los factores de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Con el uso de AHCs a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AHCs que contienen estetrol.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están tomando AHCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AHCs es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AHC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres que no los han tomado nunca. El patrón observado de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AHCs, a los efectos biológicos de los AHCs o a una combinación de ambos factores.

En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AHCs que contienen etinilestradiol. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHCs, se presentan dolor grave en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

### Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas para la infección causada por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver también sección 4.5.

### Otras patologías

El componente progestágeno en Drovelis, drospirenona, es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se esperarán aumentos de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico con drospirenona, en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la toma de 3 mg de drospirenona durante 14 días. Por lo tanto, se recomienda comprobar los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Drovelis en pacientes con insuficiencia renal y unos niveles séricos de potasio antes del tratamiento en el rango superior del intervalo de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHCs.

Aunque se han notificado leves incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AHC se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida, el médico, como precaución, debe suspender el uso del AHC y tratar la hipertensión. Si se considera que es adecuado, el uso de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha notificado que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto con el embarazo como con el uso de AHCs; sin embargo, la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AHCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AHCs.

Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AHCs a dosis bajas (que contienen <50 µg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AHC, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa durante la utilización de AHCs.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs.

#### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drovelis se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drovelis en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de que se olvide tomar los comprimidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos rosas activos (ver sección 4.2) o con el uso concomitante de medicamentos (ver sección 4.5).

### Control del ciclo

Con todos los AHC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Drovelis y sufrieron un manchado o sangrado irregular varió entre el 14 y el 20 %. La mayoría de estos episodios solo dieron lugar a manchado.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre estas medidas se puede considerar el legrado.

En un pequeño porcentaje de mujeres (6-8 %), puede que el sangrado por privación no se produzca durante la fase de comprimidos de placebo. Si no hay sangrado por privación y Drovelis se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, debe descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de Drovelis, si Drovelis no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas consecutivas de sangrado por privación.

### Análisis de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides (GFC) y fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

### Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

Nota: se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

### Interacciones farmacocinéticas

#### Efectos de otros medicamentos sobre Drovelis

Pueden aparecer interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

#### - Manejo

La inducción enzimática se puede producir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática puede prolongarse hasta 4 semanas.

- *Tratamiento de corta duración*

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento con alguno de estos medicamentos se prolonga más allá del final de los comprimidos rosas activos del envase del AHC, los comprimidos blancos de placebo deben desecharse y se debe iniciar siguiente blíster del AHC de inmediato.

- *Tratamiento de larga duración*

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Las siguientes interacciones se han notificado en la literatura médica.

*Medicamentos que aumentan el aclaramiento de los AHC (inducción enzimática), por ejemplo:* barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcabazepina, topiramato y productos a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

*Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHC:*

Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos, cuando se administran concomitantemente con los AHCs. Estos cambios puede ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la ficha técnica de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

*Medicamentos que reducen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):*

La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos, o ambas.

- *Posibles interacciones con drospirenona*

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el área bajo la curva durante un periodo de 24 horas ( $AUC_{(0-24\ h)}$ ) de drospirenona (y etinilestradiol) en 2,7 veces (y 1,4 veces, respectivamente).

- *Posibles interacciones con estetrol*

Estetrol es glucuronizado predominantemente por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 (ver sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”). No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con estetrol y el inhibidor potente de la UGT ácido valproico.

*Efectos de Drovelis sobre otros medicamentos*

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

En base a los estudios de inhibición *in vitro* y los estudios de interacción *in vivo* en las voluntarias que toman omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

En base a los estudios de inhibición *in vitro*, una interacción del estetrol contenido en Drovelis con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

#### Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con los medicamentos para el VHC que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT en las mujeres que toman medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC (ver sección 4.4). Las mujeres con medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similares a las de no recibir ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica de combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Drovelis con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, deben analizarse los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también sección 4.4.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Drovelis no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Drovelis, se debe interrumpir su administración.

Los datos relativos al uso de Drovelis en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Basándose en la experiencia en animales, los efectos nocivos debidos a la acción hormonal de los principios activos no se pueden descartar.

Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV durante el período posparto cuando se reinicia la administración de Drovelis (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Lactancia

Pequeñas cantidades de los anticonceptivos esteroideos o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y pueden afectar al lactante.

La lactancia materna se puede afectar por los AHC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AHCs hasta que la madre en periodo de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

## Fertilidad

Drovelis está indicado para la anticoncepción oral. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección 5.1.

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

La influencia de Drovelis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### 4.8 Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Drovelis son metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2 %), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %) y dismenorrea (2,4 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han identificado se enumeran a continuación (ver tabla 3). Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $1/1.000$ ).

**Tabla 3: Lista de reacciones adversas**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas Infecciones vaginales Infecciones urinarias	Mastitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Fibroadenoma de mama
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito	Hiperpotasemia Retención de líquidos

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>

Trastornos psiquiátricos	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo <sup>(1)</sup> Trastorno de la libido	Depresión <sup>(2)</sup> Trastorno de ansiedad <sup>(3)</sup> Insomnio Trastorno emocional <sup>(4)</sup> Estrés	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña Mareo Parestesia Somnolencia	Amnesia
Trastornos oculares			Alteración visual Visión borrosa Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión Trombosis venosa Tromboflebitis Hipotensión Venas varicosas
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Distensión abdominal Vómitos Diarrea	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Colitis Trastornos de la motilidad gastrointestinal Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Hinchazón de los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis <sup>(5)</sup> Trastornos de la piel <sup>(6)</sup>	Dermatitis <sup>(7)</sup> Trastorno de la pigmentación <sup>(8)</sup> Hirsutismo Seborrea Prurito Hinchazón de la cara Urticaria Coloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Espasmos musculares Molestias en las extremidades Inflamación articular Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios			Espasmo vesical Olor de la orina anómalo
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Embarazo ectópico
Trastornos del	Dolor de mama	Sangrado por privación	Quiste de ovario



Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
aparato reproductor y de la mama	Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menorragia	anormal <sup>(9)</sup> Hinchazón de las mamas Trastorno vulvovaginal <sup>(10)</sup> Secreción vaginal Síndrome premenstrual Masa en la mama <sup>(11)</sup> Espasmo uterino Hemorragia uterina Menometrorragia Dispareunia	Trastorno de la lactancia Trastorno del endometrio Hemorragia uterina disfuncional Dolor pélvico Trastorno del pezón Decoloración de la mama Hemorragia coital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema Dolor torácico Sensación anormal	Malestar general <sup>(12)</sup> Dolor Hipertermia
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	Aumento de enzimas hepáticas Lípidos anómalos	Presión arterial aumentada Prueba de función renal anormal Aumento del potasio en sangre Aumento de la glucemia Hemoglobina reducida Disminución de la ferritina sérica Sangre en la orina

<sup>(1)</sup> incluyendo labilidad afectiva, ira, estado de euforia, irritabilidad, estado de ánimo alterado y cambios de humor

<sup>(2)</sup> incluyendo estado de ánimo depresivo, síntomas depresivos, ganas de llorar y depresión

<sup>(3)</sup> incluyendo agitación, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y ataque de pánico

<sup>(4)</sup> incluyendo trastorno emocional, angustia emocional y llanto

<sup>(5)</sup> incluyendo sudoración nocturna, hiperhidrosis y el sudor frío

<sup>(6)</sup> incluyendo sequedad de la piel, erupción cutánea e hinchazón de la piel

<sup>(7)</sup> incluyendo dermatitis y eccema

<sup>(8)</sup> incluyendo cloasma e hiperpigmentación de la piel

<sup>(9)</sup> incluyendo metrorragia de privación anormal, amenorrea, trastornos menstruales, menstruación irregular, oligomenorrea y polimenorrea

<sup>(10)</sup> incluyendo olor vaginal, molestias vulvovaginales, sequedad vulvovaginal, dolor vulvovaginal, prurito vulvovaginal y sensación de ardor vulvovaginal

<sup>(11)</sup> incluyendo masa en la mama y enfermedad de la mama fibroquística

<sup>(12)</sup> incluyendo malestar general y deterioro del estado funcional

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o empeoramiento de afecciones para las que la asociación con el uso de AHC no es 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 precisar la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta de forma muy leve entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si la causa es el uso de AHC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

#### *Interacciones*

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden causar sangrado intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo (ver sección 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Aún no ha habido ninguna experiencia de sobredosis con Drovelis. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden producirse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos rosas activos son náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede ocurrir incluso en chicas antes de la menarquía, si accidentalmente toman el medicamento. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas, código ATC: G03AA18

#### Mecanismo de acción

Drovelis contiene el estrógeno estetrol y el progestágeno drospirenona. El estetrol es un estrógeno que el hígado fetal humano produce solo durante el embarazo.

El estetrol muestra una actividad antagonotrópica caracterizada por una reducción dependiente de la dosis en los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

El progestágeno drospirenona posee propiedades progestagénicas, antigonadotrópicas, antiandrógenas y antimineralocorticoides leves y no presenta actividad estrogénica, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Estas propiedades son farmacológicamente similares a las de la hormona progesterona natural.

El efecto anticonceptivo de Drovelis se basa en la interacción de diversos factores, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios clínicos en todo el mundo, un estudio pivotal en la UE/Rusia y un estudio complementario en los EE. UU. en mujeres de entre 16 y 50 años de edad durante 13 ciclos/1 año.

Se hallaron los siguientes Índices de Pearl en mujeres de 18-35 años de edad en el estudio pivotal de la UE/Rusia en base a un total de 14.759 ciclos, en los que se han excluido los ciclos con un método anticonceptivo de respaldo y los ciclos sin actividad sexual:

Fracaso del método: 0,26 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,77);

Fracaso del método y de la usuaria: 0,44 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03).

En el estudio realizado en los EE. UU. se hallaron Índices de Pearl más elevados que los del estudio de la UE/Rusia. Se sabe que los Índices de Pearl de los estudios realizados en los EE. UU. son más elevados que los de los estudios de la UE, pero se desconoce la causa de esta discrepancia.

En un estudio abierto y aleatorizado, el 97 % de mujeres en el grupo de Drovelis demostraron una vuelta a la ovulación al final del ciclo posterior al tratamiento.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n=108) después de hasta 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Drovelis en uno o más grupos de la población pediátrica en la anticoncepción oral (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Estetrol

#### Absorción

El estetrol se absorbe rápidamente después de la ingestión. Tras la toma de Drovelis, se alcanzan unas concentraciones máximas en el plasma de 17,9 ng/ml entre 0,5 y 2 horas después de la administración de una dosis única.

La exposición total a estetrol es similar independientemente de la ingesta de alimentos. La  $C_{m\acute{a}x}$  del estetrol se reduce en aproximadamente el 50 % después de la ingesta de alimentos.

#### Distribución

El estetrol no se une a la SHBG. El estetrol mostró una unión moderada a las proteínas plasmáticas humanas (45,5 % al 50,4 %) y a la albúmina sérica humana (58,6 %) y una baja unión a la alfa-glucoproteína humana (11,2 %). El estetrol se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Los estudios *in vitro* revelaron que el estetrol es un sustrato de la gp-P y de los transportadores de BCRP. Sin embargo, es poco probable que la administración concomitante de fármacos que afectan a

la actividad de la gp-P y BCRP provoque interacción farmacológica clínicamente relevante con estetrol.

#### Biotransformación

Tras la administración oral, el estetrol experimenta un amplio metabolismo de fase 2 para formar conjugados de glucurónido y sulfato. Los dos metabolitos principales, estetrol-3-glucurónido y estetrol-16-glucurónido tienen una actividad estrogénica insignificante. UGT2B7 es la isoforma de UGT dominante implicada en la biotransformación del estetrol en un glucurónido directo. El estetrol se somete a la sulfatación, principalmente a través de la estrógeno sulfotransferasa específica (SULT1E1).

#### Eliminación

Se observó que la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) del estetrol era de alrededor de 24 horas en condiciones de estado estacionario.

Tras la administración de una única solución oral de 15 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-estetrol, se detectó aproximadamente el 69 % de la radioactividad total recuperada en la orina y el 21,9 % en las heces.

#### Linealidad/No linealidad

Cuando se administra Drovelis de 1 a 5 veces la dosis, los niveles plasmáticos de estetrol no muestran ninguna desviación relevante con respecto a la proporcionalidad de la dosis, después de la administración única, así como en condiciones de estado estacionario.

#### Condiciones en el estado estacionario

El estado estacionario se alcanza después de 5 días. La  $C_{\text{máx}}$  del estetrol es de aproximadamente 17,9 ng/ml y se alcanza entre 0,5 y 2 horas después de la administración de la dosis. La media de las concentraciones séricas es de 2,46 ng/ml. La acumulación es muy limitada con un área bajo la curva (AUC) diario en estado estacionario un 60 % mayor que después de una dosis única.

### *Drospirenona*

#### Absorción

La drospirenona se absorbe rápidamente y casi por completo. Después de la toma de Drovelis, se alcanza una  $C_{\text{máx}}$  de 48,7 ng/ml al cabo de aproximadamente 1-3 horas después de la toma de dosis múltiples. La biodisponibilidad es de entre el 76 y el 85 %. La exposición total a la drospirenona es similar independientemente de la ingesta de alimentos alrededor del momento de la toma del comprimido de Drovelis.

#### Distribución

La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la SHBG o CBG. Solo el 3-5 % de las concentraciones séricas totales del principio activo está presente como esteroides libres. La media de volumen de distribución aparente de la drospirenona es de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformación

La drospirenona se metaboliza ampliamente después de la administración oral. Los principales metabolitos en plasma son la forma ácida de la drospirenona, generada por la apertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formado por la reducción y la posterior sulfatación. La drospirenona también está sometida al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4.

#### Eliminación

Tras la administración oral de Drovelis, los niveles séricos de drospirenona disminuyen con una semivida de eliminación terminal observada de alrededor de 34 horas. La tasa de aclaramiento metabólico de la drospirenona en suero es de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. La drospirenona se excreta solo en

cantidades residuales de forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se eliminan con las heces y la orina con una tasa de excreción de alrededor de 1,2 a 1,4. La  $t_{1/2}$  de la excreción del metabolito con la orina y las heces es de unas 40 h.

#### Linealidad/No linealidad

Los niveles plasmáticos de la drospirenona no muestran ninguna desviación relevante con respecto a la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 3-15 mg, después de la administración única, así como en condiciones de estado estacionario.

#### Condiciones en el estado estacionario

El estado estacionario se alcanza después de 10 días. La  $C_{máx}$  de la drospirenona de 48,7 ng/ml se alcanza después de unas 1-3 horas después de la administración de la dosis. La concentración media en estado estacionario durante un periodo de dosificación de 24 horas es de aproximadamente 22 ng/ml. La acumulación es muy limitada con un AUC diario en estado estacionario un 80 % mayor que después de una dosis única.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas del estetrol. En un estudio realizado con 3 mg de drospirenona en monoterapia administrados por vía oral durante 14 días, los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario en las mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr) = 50-80 ml/min) fueron comparables a los de las mujeres con una función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona fueron, en promedio, un 37 % superiores en mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr = 30-50 ml/min) en comparación con los de las mujeres con una función renal normal.

##### *Insuficiencia hepática*

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas del estetrol. En un estudio de dosis única, el aclaramiento oral (CL/F) de la drospirenona disminuyó en aproximadamente un 50 % en las voluntarias con insuficiencia hepática moderada en comparación con aquellas con una función hepática normal.

##### *Población pediátrica*

No se han investigado las propiedades farmacocinéticas del estetrol y la drospirenona en adolescentes posmenárgicas (menores de 16 años de edad) después de la ingesta de Drovelis.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Grupos étnicos*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas del estetrol o la drospirenona entre mujeres japonesas y mujeres caucásicas después de la administración de una única dosis de Drovelis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con estetrol, drospirenona, o su combinación mostraron los efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

En exposiciones que excedían las de las usuarias de Drovelis (~27 veces más para el estetrol y ~3,5 veces más para la drospirenona), se observaron cambios histológicos ventriculares sin efectos clínicos, en monos tras la administración repetida de la combinación.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos realizados con estetrol han demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales a exposiciones clínicamente relevantes; los efectos posiblemente dependientes de los efectos uterotónicos en la última etapa de la gestación.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de genotoxicidad con la combinación. El estetrol y la drospirenona no se consideran genotóxicos. Sin embargo, se reconoce que, debido a su acción hormonal, los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

Los estudios de evaluación del riesgo ambiental con drospirenona han demostrado que la drospirenona puede suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6). Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental con estetrol, incluida la prueba de reproducción ampliada de una generación del pez medaka japonés, indicaron que la exposición medioambiental prevista al estetrol no afectará al ecosistema acuático.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Comprimidos recubiertos con película rosas activos

##### *Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidrato  
Glicolato sódico de almidón  
Almidón de maíz  
Povidona K30  
Estearato de magnesio (E470b)

##### *Recubrimiento del comprimido*

Hipromelosa (E464)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Talco (E553b)  
Aceite de semilla de algodón, hidrogenado  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)

#### Comprimidos recubiertos con película blancos de placebo

##### *Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Estearato de magnesio (E470b)

##### *Recubrimiento del comprimido*

Hipromelosa (E464)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)

Talco (E553b)  
Aceite de semilla de algodón, hidrogenado  
Dióxido de titanio (E171)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster de PVC/aluminio transparente que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos de placebo) en un envase con un estuche de conservación y 1, 3, 6 o 13 etiquetas autoadhesivas con los días de la semana.

Tamaños de los envases: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) y 364 (13 × 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Los productos que contienen drospirenona pueden suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Ecuador S.A.  
Av.12 de octubre N24-68 y Av. coruña Edif. Mirage  
Quito – Ecuador

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

7627-MEE-1122

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2022

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

Abril 2022