

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMIPPLUS 20 CD
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

1. COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto rosa (activo) contiene:

Drospirenona 3,00 mg

Etinilestradiol 0,02 mg

Excipientes c.s.

Excipientes comprimido rosa c.s.: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Crospovidona, Povidona, Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Macrogol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo.

Excipientes comprimido blanco (placebo) c.s.: Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, alcohol polivinílico, macrogol.

USO ORAL

2. INDICACIONES

Anticonceptivo oral.

Tratamiento del acné vulgaris moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

3. RESULTADOS DE EFICACIA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) se utilizan para prevenir el embarazo. Si se usan correctamente, el índice de falla es de aproximadamente del 1 % por año. La tasa de falla puede aumentar si se olvida tomar los comprimidos o se toman incorrectamente, o en caso de vomite dentro de las 3 o 4 horas después de la ingesta de un comprimido o en caso de una fuerte diarrea, así como de interacciones con otros medicamentos.

- Estudios Clínicos de Anticoncepción:

En el estudio preliminar de la eficacia anticonceptiva de la drospirenona 3mg/etinilestradiol 0,02 mg, de hasta un año de duración, se reclutaron 1.027 pacientes, de entre 17 y 36 años de edad, y se completaron 11.480 ciclos de 28 días de uso. De ellas, el 87,8% eran caucásicas, el 4,6% hispanas, el 4,3% morenas, el 1,2% asiáticas y el 2,1 % otros. Las mujeres con un IMC (Índice de Masa Corporal) superior a 35 fueron excluidas del estudio. La tasa de gestaciones (índice de Pearl) fue del 1,41 % mujeres/año de uso, sobre la base de 12 gestaciones que se produjeron después de la iniciación del

tratamiento y dentro de los 14 días siguientes a la última dosis de drospirenona + etinilestradiol en mujeres de 35 años de edad o menos durante ciclos en los que no se utilizó ninguna otra forma de anticoncepción.

- Estudios Clínicos del Acné:

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorio, controlados por placebo, 889 pacientes de 14 a 45 años con acné moderado recibieron drospirenona + etinilestradiol o placebo durante 6 ciclos de 28 días. Los endpoints primarios de la eficacia fueron el porcentaje de alteración de las lesiones inflamatorias, las lesiones no inflamatorias, del total de lesiones y el porcentaje de pacientes con índice de regresión total o casi total en la evaluación general establecida por el investigador (ISGA) al 15° día del 6° ciclo, como se muestra en la siguiente tabla:

	Estudio 1		Estudio 2	
	drospirenona (3 mg) +	Placebo n=230	drospirenona (3 mg) +	Placebo n=213
	etinilestradiol (0,02 mg) n=228		etinilestradiol (0,02 mg) n=218	
ISGA Porcentaje de Exito	35 (15%)	10 (4%)	46 (21%)	19(9%)
Lesiones Inflamatorias medio basal	33	33	32	32
media absoluta de reducción (%)	15 (48%)	11 (32%)	16 (51%)	11 (34%)
Lesiones no inflamatorias medio basal	47	47	44	44
media absoluta de reducción (%)	18(39%)	10(18%)	17(42%)	11(26%)
Total de Lesiones medio basal	80	80	76	76
media absoluta de reducción (%)	33(42%)	21(25%)	33(46%)	22 (31%)

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica

El efecto de anticoncepción de los anticonceptivos orales combinados (AOC) se basa en la interacción de diversos factores, de los cuales, el más importante es la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

En un estudio de inhibición de la ovulación de 3 ciclos que comparaba la drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg con un AOC que contenía 3 mg de drospirenona/0,020 mg de etinilestradiol en un régimen convencional de 21 días, el régimen de 24 días de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg se asoció con una mayor supresión del desarrollo folicular. Después de la introducción intencional de errores de dosificación durante el tercer ciclo de tratamiento, una mayor proporción

de mujeres en el régimen de 21 días mostraron actividad ovárica, incluyendo ovulaciones de escape, en comparación con las mujeres que tomaron drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg.

Estudios de seguridad de postcomercialización (PASS) han demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo venoso) varía entre 7 y 10 por cada 10.000 mujeres al año usando AOC con baja dosis de estrógeno (< 0,05 mg de etinilestradiol).

Datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es de aproximadamente 4 por 10.000 mujeres por año en mujeres no usuarias de AOC y no embarazadas. Este rango es de entre 20 a 30 por cada 10.000 mujeres embarazadas o en postparto.

El aumento del riesgo de TEV asociado con el uso de AOC se atribuye al componente de estrógeno. Aún existen discusiones científicas respecto a cualquier efecto modulador del componente progestogénico de los AOC bajo el riesgo de TEV. Los estudios epidemiológicos que comparan el riesgo de TEV asociado al uso de etinilestradiol/drospirenona con el riesgo del uso de los AOC que contienen levonorgestrel informaron resultados que van desde la ausencia de diferencias en el riesgo hasta la triplicación del mismo. La mayoría de los estudios evaluaron 3 mg de drospirenona + 0,03 mg de etinilestradiol.

Dos estudios postaprobación se concluyeron específicamente para etinilestradiol 0,03 mg/drospirenona 3mg. En uno de ellos, un estudio prospectivo de vigilancia activa, se encontró que la incidencia de TEV en mujeres con o sin otros factores de riesgo para la TEV, que usaron etinilestradiol 0,03 mg/drospirenona 3mg, se encuentra en el mismo rango de usuarias de AOC con el componente de levonorgestrel o de otros AOC (de muchas otras marcas). El otro estudio prospectivo y controlado, que comparaba usuarias de etinilestradiol 0,03 mg/drospirenona 3mg con usuarias de otros AOC, también confirmó incidencia similar de TEV entre todas las cohortes.

Además de la acción anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas. El ciclo menstrual se vuelve más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y el sangrado menos intenso, lo que en este último caso puede reducir la posibilidad de deficiencia de hierro.

Además de su acción anticonceptiva, la drospirenona tiene otras propiedades beneficiosas: actividad antimineralocorticoide, que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención de líquidos; contrarresta la retención de sodio relacionada con los estrógenos, proporcionando muy buena tolerabilidad y efectos positivos en el síndrome premenstrual (SPM). En combinación con el etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable, caracterizado por un aumento del HDL. La drospirenona ejerce una actividad antiandrogénica que tiene un efecto positivo en la piel, reduciendo las lesiones acnéicas y la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de las globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG) inducido por etinilestradiol, que ayuda a la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorios y controlados con placebo sobre la eficacia clínica y la seguridad de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg como tratamiento de las lesiones acnéicas en mujeres con acné vulgaris moderado, se observaron efectos antiacnéicos clínica y estadísticamente significativos en todas las variables primarias de eficacia (lesión inflamatoria, lesión no inflamatoria, recuento total de lesiones, número y porcentaje de pacientes con índice de regresión total o casi total en la Evaluación global Estática del investigador (Investigator's Static Global Assessment - ISGA), así como en la mayoría de las variables secundarias de eficacia.

La drospirenona carece de cualquier actividad androgénica, estrógenica, glicocorticoide o antiglicocorticoide. Esto, junto con sus propiedades antimineralocorticoides y antiandrogénicas, le da un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además,

hay evidencias en la reducción del riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. Se ha demostrado que las dosis más altas de AOC (0,05 mg de etinilestradiol) disminuyen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Aún no se ha confirmado que esto también se aplique con los anticonceptivos orales combinados con dosis más bajas.

Farmacocinética

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

- Drospirenona

Absorción:

La drospirenona es rápida y se absorbe casi por completo cuando se administra por vía oral. Los niveles séricos máximos del fármaco, aproximadamente 35ng/mL, se alcanzan aproximadamente de 1 a 2 horas después de la ingestión de una sola dosis. Su biodisponibilidad comprende entre 76 y 85%. La ingesta de alimentos no influyó en la biodisponibilidad de la drospirenona cuando fue comparada con la ingesta del fármaco con el estómago vacío.

Distribución:

Después de la administración oral, los niveles séricos de la drospirenona disminuyen en dos fases que se caracterizan por los tiempos de vida media de $1,6 \pm 0,7$ horas y $27,0 \pm 7,5$ horas, respectivamente. La drospirenona se fija con la albúmina sérica y no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG).

Solo de 3 a 5% de las concentraciones séricas totales del fármaco están presentes en forma de esteroides libres. El aumento de SHBG inducida por etinilestradiol no afecta la fijación de la drospirenona de las proteínas séricas. La media del volumen aparente de distribución de drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ L/kg.

Metabolismo:

La drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración oral. En el plasma, sus principales metabolitos son la forma ácida de drospirenona, formada por la apertura del anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, ambos formados sin la intervención del sistema P450. La drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4 y se ha demostrado la capacidad in vitro de inhibir esta enzima y el citocromo P450 1A1, el citocromo P450 2C9 y el citocromo P450 2C19.

Eliminación:

La tasa de depuración metabólica de drospirenona en suero es de $1,5 \pm 0,2$ mUmin/kg. La drospirenona se excreta solo en pequeñas cantidades de forma inalterada. Sus metabolitos son eliminados en las heces y en la orina en una proporción de aproximadamente 1,2 a 1,4. La vida media de eliminación de los metabolitos mediante la orina y heces es de casi 40 horas.

Condiciones en estado de equilibrio:

Durante un ciclo de tratamiento, la concentración sérica máxima de drospirenona en el estado de equilibrio de unos 60ng/mL es alcanzada después de aproximadamente 7 a 14 días de uso.

Como consecuencia de la relación entre el tiempo de vida media terminal y el intervalo de dosis, los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de aproximadamente 2 a 3.

Se observaron acumulaciones adicionales en los niveles de drospirenona entre los ciclos 1 y 6 y, posteriormente, ya no se observaron.

Poblaciones especiales:

- Efecto en la disfunción renal: Los niveles séricos de drospirenona en estado de equilibrio en mujeres con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina Clcr, 50 a 80mL/min) fueron comparables con los niveles en mujeres con función renal normal (Clcr, > 80mL/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio un 37% más altos en las mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr, 30 a 50mL/min) en comparación con los niveles en las mujeres con función renal normal. El uso de drospirenona fue bien tolerado en todos los grupos y no mostró ningún efecto clínicamente significativo en la concentración sérica de potasio.

- Efecto en la disfunción hepática: en mujeres con insuficiencia hepática moderada, (Child- Pugh B) los perfiles de tiempo/concentración sérica media de drospirenona fueron comparables a los de las mujeres con una función hepática normal, durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de Cmax. La vida media terminal media de Drospirenona fue 1,8 veces mayor en voluntarias con insuficiencia hepática moderada que el de las voluntarias con función hepática normal. Se verificó una disminución de aproximadamente el 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en las voluntarias con insuficiencia hepática moderada en comparación con las que tenían una función hepática normal. La disminución observada en la depuración de drospirenona en las voluntarias con insuficiencia hepática moderada en comparación con las voluntarias sin insuficiencia hepática; no se interpretó ninguna diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarias.

Incluso con diabetes, el tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a una usuaria a la hiperpotasemia), no se observó ningún aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior de la variación normal. Se puede concluir que la drospirenona es muy tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

- Grupos étnicos: el impacto de factores étnicos en la farmacocinética de la drospirenona y del etinilestradiol fue evaluado después de la administración de las dosis orales únicas y repetidas a mujeres jóvenes y sanas, caucásicas y japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y las caucásicas no tenían ninguna influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de drospirenona y etinilestradiol.

- Etinilestradiol**Absorción:**

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Los picos de concentración sérica de aproximadamente 33pg/mL son alcanzados en 1 a 2 horas después de la administración oral única. La biodisponibilidad absoluta, como resultado de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso, es de aproximadamente el 60%. La ingesta simultánea de alimentos redujo la biodisponibilidad de etinilestradiol en alrededor del 25% de los individuos estudiados, mientras que no se observaron cambios en los demás individuos.

Distribución:

Los niveles séricos de etinilestradiol se disminuyen en dos fases; la fase de disposición terminal se caracteriza por un tiempo de vida media de aproximadamente 24 horas. El etinilestradiol se fija alta y de manera inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98,5%) e induce un aumento en las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de alrededor de 5 L/kg.

Metabolismo:

El etinilestradiol está sujeto a un importante metabolismo de primer paso en el intestino y en el hígado. El etinilestradiol y sus metabolitos oxidantes se conjugan principalmente con los glucurónidos o el sulfato. La tasa de depuración metabólica del etinilestradiol es de aproximadamente 5 mL/min/kg.

Eliminación:

El etinilestradiol no se elimina significativamente en su forma inalterada. Los metabolitos del etinilestradiol se eliminan por la orina y la bilis en una proporción de 4:6. El tiempo de vida media de eliminación de metabolitos es de aproximadamente un día.

Condiciones en estado de equilibrio:

Las condiciones en el estado de equilibrio se logran durante la segunda mitad de un ciclo de uso y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan por un factor de aproximadamente 1,4 a 2, 1.

- Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción han demostrado que no existe ningún riesgo especialmente relevante para los seres humanos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y de tumores hormona dependientes.

5. CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben utilizarse si se presentan las condiciones que se enumeran a continuación. Si alguna de estas condiciones se produce por primera vez durante el uso de los AOC, su uso debe ser interrumpido inmediatamente.

- presencia o historial de procesos trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular;
- presencia o historial de síntomas y/o signos prodrómicos de trombosis (p.ej. episodio isquémico transitorio, angina pectoris);
- un alto riesgo de trombosis arterial o venosa (véase punto 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES);
- historial de migraña con síntomas neurológicos focales;
- diabetes mellitus con alteraciones vasculares;
- hipertensión grave;
- dislipoproteinemia grave;
- predisposición hereditaria o adquirida para 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 anticardioplipina, anticoagulante del lupus);

- enfermedad hepática grave, cuando los valores de la función hepática no vuelven a la normalidad;
- insuficiencia renal grave o una insuficiencia renal aguda;
- uso de medicamentos antivirales de acción directa que contienen ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir y asociados a estos medicamentos (véase el punto 7. INTERACCIONES);
- presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- diagnóstico o sospecha de neoplasias malignas dependientes de esteroides sexuales (p.ej. órganos genitales o mamas);
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- Sospecha o diagnóstico de embarazo;
- hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los componentes del producto.

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Si se presenta cualquiera de las siguientes condiciones o factores de riesgo, los beneficios del uso de los AOC deben evaluarse en relación con los posibles riesgos para cada usuaria y discutirse con ellas antes de optar por comenzar a utilizar el medicamento. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la usuaria debe ponerse en contacto con su médico. En estos casos, si se continúa usando el producto o no debe quedar a criterio del médico.

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el uso de los AOC y un mayor riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arteriales y venosos como el infarto de miocardio, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y los accidentes cerebrovasculares. La ocurrencia de estos eventos es rara.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es mayor durante el primer año de uso de anticonceptivos hormonales. Este mayor riesgo se presenta después del primer uso de AOC o al reiniciar el uso (después de un intervalo de 4 semanas o más sin usar la píldora) del mismo AOC o de otro AOC. Los datos de un estudio cohorte grande, prospectivo de 3 brazos sugieren que este aumento de riesgo se presenta principalmente durante los primeros 3 meses. El riesgo general de TEV en usuarias de anticonceptivos orales que contienen estrógeno en dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol es de dos a tres veces más alta que en las que no son usuarias de AOC que no estén embarazadas y es menor con el riesgo asociado con el embarazo y el parto. El TEV puede causar un riesgo para la vida de la usuaria o puede ser fatal (en 1 a 2% de los casos). El tromboembolismo venoso (TEV) se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, y puede ocurrir durante el uso de cualquier AOC.

En casos extremadamente raros se ha observado que ocurra trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales en usuarias de AOC.

Síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: hinchazón unilateral en el miembro inferior o a lo largo de la vena de la pierna, dolor o sensibilidad en la pierna que sólo se puede sentir al estar de pie o al caminar, aumento del calor en la pierna afectada, decoloración o enrojecimiento de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir: la aparición repentina de una falta inexplicable de disnea o taquipnea; la aparición repentina de tos que puede conducir a la hemoptisis; la angina aguda que puede aumentar con la respiración profunda; la ansiedad; mareos o vértigos graves; latidos cardíacos rápidos o irregulares. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, disnea, tos) no son específicos y pueden interpretarse erróneamente como acontecimientos más comunes o menos graves (por ejemplo, infecciones de las vías respiratorias).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebro vascular pueden incluir: disminución de la sensibilidad o de la fuerza motriz afectando repentinamente a la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación, cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida, pérdida de conciencia o desmayo, con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden ser: dolor repentino, hinchazón y cianosis en una extremidad, abdomen agudo.

Los síntomas del IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, peso, sensación de opresión o de relleno en el pecho, brazo o debajo del esternón; malestar que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazos, estómago; saciedad, indigestión o sensación de asfixia, sudor, náuseas, vómitos o mareos, debilidad extrema, ansiedad o disnea, latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Eventos tromboembólicos arteriales pueden provocar un riesgo para la vida de la usuaria o pueden ser fatales.

El potencial de un riesgo sinérgico aumentado de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o que tienen un factor de riesgo individual más grave. Este riesgo aumentado puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de factores. No se debe prescribir un AOC en caso de una evaluación riesgo/beneficio negativo (véase el punto 5. CONTRAINDICACIONES).

El riesgo de procesos trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos, o accidente cerebrovascular, aumenta con:

- la edad;
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- historial familiar positiva (es decir, tromboembolismo venoso o arterial detectado en un(a) hermano(a) o en uno de los progenitores en edad relativamente temprana). Si existe la sospecha o el conocimiento de una predisposición hereditaria, la usuaria debe ser remitida a un especialista antes de decidir usar cualquier AOC;
- la inmovilización prolongada, una cirugía de gran alcance, cualquier cirugía en miembros inferiores o un trauma extenso. En estos casos, es aconsejable suspender el uso de AOC (en los casos de cirugía programada con al menos 4 semanas de antelación) y no reiniciarlo hasta dos semanas después de la recuperación total;
- el tabaquismo (con un alto consumo de cigarrillos y el aumento de la edad, el riesgo es aún mayor, especialmente en las mujeres mayores de 35 años);
- la dislipoproteinemia
- la hipertensión;

- la migraña;
- la valvulopatía;
- la fibrilación auricular.

No hay consenso en cuanto a la posible influencia de las varices y la tromboflebitis superficial en la génesis del tromboembolismo venoso.

Debe considerarse el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre el embarazo y la lactancia véase el punto 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Embarazo y lactancia).

Otras condiciones clínicas que también se han asociado con eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

El aumento de la frecuencia o intensidad de migraña durante el uso de los AOC puede ser una razón para su suspensión inmediata, dada la posibilidad de que esta condición represente el inicio de un evento cerebrovascular.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa son: resistencia a la proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencias de la antitrombina III, de la proteína C y la proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico).

Al evaluar la relación riesgo/beneficio, el médico debe considerar que el tratamiento adecuado de una condición clínica puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de dosis bajas de AOC (menor de 0,05 mg de etinilestradiol).

-Tumores

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente por HPV (Virus del Papiloma Humano). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de los AOC puede contribuir a este aumento del riesgo, pero aún existe controversia sobre el alcance en que esta ocurrencia puede atribuirse a factores de confusión (sesgos), por ejemplo, la realización de citología cervical y el comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera. Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha demostrado que hay un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR = 1,24) de cáncer de mama diagnosticado en mujeres que utilizan AOC. Este aumento desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC.

Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proveen evidencias de causalidad. El estándar observado de aumento del riesgo puede deberse al diagnóstico precoz del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias que han usado alguna vez AOC tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca han usado AOC.

En casos raros, se han informado tumores hepáticos benignos y, más raramente, malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores causaron hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la usuaria. La posibilidad de un tumor hepático debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las usuarias de AOC que presenten dolor intenso en el abdomen

superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal. Los tumores malignos pueden poner en peligro la vida de la usuaria o pueden ser mortales.

- Otras condiciones

La capacidad de excretar potasio puede ser limitada en usuarias con insuficiencia renal. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no presentó ningún efecto en la concentración sérica de potasio en usuarias con insuficiencia renal leve o moderada. Puede haber un riesgo teórico de hipercalemia sólo en usuarias con insuficiencia renal cuyo nivel de potasio sérico, antes de comenzar el uso de AOC, se encuentre en el límite superior de la normalidad y que, además, estén utilizando medicamentos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con historial familiar de la misma, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis durante el uso de AOC.

Aunque se han notificado aumentos discretos de la presión arterial en muchas usuarias de AOC, los casos de relevancia clínica son raros. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede neutralizar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que utilizan otros AOC. Sin embargo, en caso de que se desarrolle y mantenga una hipertensión clínicamente significativa durante el uso de los AOC, es prudente que el médico quite el uso del producto y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, se puede reiniciar el uso de AOC si los niveles de presión se normalizan con el uso de la terapia antihipertensiva.

Se han descrito las siguientes condiciones, tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con la colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o intensificar los síntomas del angioedema. Los disturbios agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se produjo por primera vez durante el embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales, requiere la suspensión del uso de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto en la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de cambiar el régimen terapéutico a las usuarias con dosis bajas de AOC (menos de 0,05 mg de etinilestradiol) que sean diabéticas. Sin embargo, se debe mantener un cuidadoso monitoreo mientras estas usuarias estén utilizando AOC.

El uso de los AOC se ha asociado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente, puede producirse un cloasma, especialmente en usuarias con un historial de cloasma grave. Las mujeres predispuestas a desarrollar el cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras utilizan los AOC.

- Consultas/exámenes médicos

Antes de iniciar o reanudar el uso de AOC, es necesario obtener un historial clínico detallado y realizar un examen clínico completo, considerando los puntos descritos en los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; estos seguimientos deben repetirse periódicamente durante el uso de los AOC. La evaluación médica periódica es igual de importante porque las contraindicaciones (p.ej. un episodio isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p.ej. historia familiar de trombosis arterial o venosa) pueden aparecer por primera vez durante el uso de AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en procedimientos

médicos establecidos y adaptados a cada usuaria, pero por lo general deben incluir una atención especial a la presión sanguínea, las mamas, el abdomen y los órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Se debe informar a las usuarias de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones causadas por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

- Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse en los casos en que se olvida tomar los comprimidos (véase punto 8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO - Comprimidos olvidados), trastornos gastrointestinales (véase punto 8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO - Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales) o tratamiento concomitante con otros medicamentos (véase puntos 8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO y 6. INTERVENCIONES MEDICAMENTOSAS).

- Reducción del control de ciclo

Como con todos los AOC, puede producirse una hemorragia irregular (goteo o sangrado de escape), especialmente durante los primeros meses de uso.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo será significativa después de un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si el sangrado irregular persiste o se produce después de ciclos previamente regulares, deben considerarse como causas no hormonales y, en estos casos, se indican procedimientos de diagnóstico apropiados para excluir la neoplasia o el embarazo.

Estas medidas pueden incluir la realización de un legrado.

Es posible que en algunas usuarias no se produzca una hemorragia por privación durante el intervalo de pausa. Si la usuaria ingirió los comprimidos según las instrucciones descritas en el punto 8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO, es poco probable que esté embarazada.

Sin embargo, si no se ha tomado correctamente el AOC en el ciclo en el que no ha habido sangrado por privación o si no hay sangrado por privación en dos ciclos consecutivos, se debe descartar el embarazo antes de continuar el uso de AOC.

- Embarazo y lactancia

-Embarazo

Femiplus 20 CD está contraindicado durante el embarazo. Si la usuaria queda embarazada mientras usa Femiplus 20 CD, debe dejar de usarlo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos exhaustivos han demostrado que no hay un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los niños nacidos de mujeres que consumieron AOC antes del embarazo.

Tampoco se verificaron los efectos teratogénicos de la ingestión accidental de AOC al comienzo del embarazo.

Los datos disponibles sobre el uso de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg durante el embarazo son muy limitados para sacar conclusiones sobre los efectos negativos del producto en el embarazo, la salud del feto o del neonato. No se dispone todavía de datos epidemiológicos pertinentes.

"Categoría X (En estudios con animales y mujeres embarazadas, el fármaco causó anomalías fetales y hay pruebas claras de riesgo para el feto que son mayores que cualquier beneficio posible para la paciente) - Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento".

- Lactancia

Los AOC pueden afectar la lactancia, ya que pueden reducir la cantidad y alterar la composición de la leche materna. Por lo tanto, en general, no se recomienda el uso de AOC hasta que la madre haya dejado de amamantar a su hijo por completo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden ser eliminados con la leche materna.

- **Alteraciones en los exámenes de laboratorio**

El uso de esteroides en los anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertos exámenes de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina fijadora de corticoesteroides y las fracciones de lípidos y lipoproteínas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del intervalo de laboratorio considerado normal. La drospirenona causa un aumento de la aldosterona plasmática y de la actividad de la renina plasmática inducidos por su leve actividad antiminerlocorticoide.

- Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas. No se han observado efectos en la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas en usuarias de AOC.

7. INTERACCIONES

Efectos de otros medicamentos sobre Femiplus 20 CD

Pueden producirse interacciones medicamentosas con fármacos que inducen a las enzimas microsómicas, lo que puede dar lugar a una mayor depuración de las hormonas sexuales y puede producir sangrado de escape y/o una disminución de la eficacia del anticonceptivo oral.

La inducción enzimática ya se puede observar después de unos días de tratamiento. Generalmente, la inducción enzimática máxima se comprueba en unas pocas semanas. Después de la suspensión de la administración del medicamento, la inducción enzimática puede mantenerse durante unas 4 semanas.

Las usuarias que estén bajo tratamiento con cualquiera de estas sustancias deben utilizar temporalmente y adicionalmente un método anticonceptivo de barrera o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse concomitantemente, así como en los 28 días siguientes a su suspensión. Si la necesidad de utilizar el método de barrera se extiende más allá de acabar el blíster AOC, la usuaria debe iniciar el siguiente blíster inmediatamente después de acabar el blíster en uso, sin el intervalo de pausa habitual.

- **Las sustancias que aumentan la depuración de los AOC (la eficacia de los AOC se reduce por inducción enzimática) son:**

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan.

- **Sustancias con un efecto variable en la depuración de los AOC, por ejemplo:**

Cuando se administran conjuntamente con los AOC, muchos inhibidores del VIH/VHC proteasas e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

- Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores potentes y moderados de la CYP 3A4, como los antifúngicos azoles (como el itraconazol, el voriconazol y el fluconazol) , el verapamilo, los antibióticos macrólidos (como la claritromicina y la eritromicina), el diltiazem y el zumo de pomelo (grapefruit) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno o ambos.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día)/etinilestradiol (0,02 mg/día), administrada conjuntamente con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP 3A4, durante 10 días, resultó en un aumento del ASC (0 - 24h) de 2,68 veces (90% CI: 2,44 - 2,95) para drospirenona y 1,40 veces (90% CI: 1,31 - 1,49) para etinilestradiol.

Las dosis de 60 a 120 mg/día de etoricoxib han demostrado un aumento de la concentración plasmática de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se administran simultáneamente con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos en otros medicamentos:

Los AOC pueden interferir en el metabolismo de otros fármacos; consecuentemente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej. la ciclosporina) o disminuir (p.ej. la lamotrigina).

La drospirenona, in vitro, es capaz de inhibir leve o moderadamente las enzimas de citocromo P450, CYP1A 1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

En estudios de interacciones in vivo en voluntarios que utilizan omeprazol, sinvastatina o midazolam como sustratos marcadores se observó que es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona en dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos mediados por el citocromo P450.

El etinilestradiol in vitro es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor, basado en el mecanismo de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2.

En los estudios clínicos, la administración de anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol no ha dado lugar a ningún aumento o sólo a un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar ligeramente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Interacciones farmacodinámicas:

La coadministración de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales de acción directa como el ombitasvir, el paritaprevir o el dasabuvir y las combinaciones de estos medicamentos ha demostrado un aumento de los niveles de ALT superior a 20 veces el límite superior, lo que se considera normal para las mujeres sanas y las mujeres infectadas por VHC (véase el punto 5. CONTRAINDICACIONES).

Otras interacciones:

Potasio sérico:

Existe un potencial teórico de aumento de potasio sérico en las usuarias de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg que están tomando otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos del potasio. Estos medicamentos incluyen antagonistas del receptor de la angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y las antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, en los estudios que evalúan la interacción de la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o la indometacina, no se han observado diferencia clínica o estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de potasio.

La información contenida en el prospecto del medicamento utilizado concomitantemente también debe evaluarse a fin de identificar las interacciones en potencia.

8. POSOLOGÍA Y MODO DE USO**- Como usar Femiplus 20 CD****Uso oral**

Un blíster de Femiplus 20 CD contiene 24 comprimidos recubiertos rosas activos y 4 comprimidos blancos inactivos. Al reverso del blíster se indica el día de la semana en que el comprimido debe ser ingerido. Tome un comprimido por día, más o menos a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Siga la dirección de las flechas, siguiendo el orden de los días de la semana, hasta que haya tomado los 24 comprimidos activos, continúe con los 4 comprimidos inactivos, durante los cuales debe producirse un sangrado debido a la deprivación hormonal (normalmente en 2-3 días después de tomar el último comprimido). Este sangrado puede no cesar antes de comenzar un nuevo blíster.

- Inicio de uso de Femiplus 20 CD**- Cuando no se utilizó ningún otro anticonceptivo hormonal un mes antes a la utilización de Femiplus 20 CD**

Si la usuaria no ha usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior, la ingesta debe comenzar el 1° día del ciclo (1° día de sangrado menstrual).

- Cambio de otro anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico (anticonceptivo) a Femiplus 20 CD

Si la usuaria cambia de otro AOC a Drospirenona etinilestradiol 3/0,02-20 CD Comprimidos Recubiertos, debe comenzar preferentemente el día después de la toma del último comprimido activo (que contiene la hormona) del anticonceptivo utilizado anteriormente o, a más tardar, al día siguiente del último día de pausa o toma de comprimidos inactivos (sin hormonas). Si la paciente cambia del anillo vaginal o parche transdérmico a Drospirenona etinilestradiol 3/0,02 Comprimidos Recubiertos, debe comenzar preferentemente el día de la retirada del último anillo o adhesivo del ciclo o, a más tardar, el día previsto a la siguiente aplicación.

- Cambio de un método anticonceptivo que sólo contiene progestágeno (minipíldora, inyección, implante o Sistema Intrauterino con liberación de progestágeno)

Si la usuaria cambia de un método anticonceptivo que sólo contiene progestágeno [minipíldora, inyección, implante o sistema intrauterino (SIU) con liberación de progestágeno], puede iniciar el AOC cualquier día en el caso de la minipíldora, o el día de retirada del implante o SIU, o el día programado para la siguiente inyección. En estos casos (uso previo de minipíldora, inyección,

implante o sistema intrauterino con liberación de progestágeno), se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera en los primeros 7 días de la toma de Drospirenona etinilestradiol 3/0,02-20 CD Comprimidos Recubiertos.

- Después del aborto del primer trimestre:

Después del aborto en el primer trimestre, puede iniciarse el uso de Femiplus 20 CD inmediatamente, sin necesidad de adoptar otras medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Después del parto o del aborto en el segundo trimestre, se recomienda iniciar el AOC en el período comprendido entre el 21 y 28 día después del procedimiento. Si se inicia en un período posterior, es aconsejable utilizar un método de barrera adicional dentro de los 7 días de iniciar la toma de Drospirenona etinilestradiol 3/0,02 Comprimidos Recubiertos. Si ya se han producido relaciones sexuales, debe asegurarse de que la mujer no esté embarazada o esperar la primera menstruación antes de comenzar a utilizar el AOC.

En caso de lactancia, véase el punto 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Embarazo y lactancia.

- Comprimidos olvidados

Si han transcurrido menos de 12 horas de la hora habitual de la ingesta, la protección anticonceptiva no se reducirá. La usuaria debe tomar inmediatamente el comprimido olvidado y continuar con el resto del blíster a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas de la hora habitual de la ingesta, la protección anticonceptiva puede reducirse en este ciclo. En este caso, se debe tener en cuenta dos reglas básicas: 1) la ingesta de los comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días; 2) se requieren 7 días de ingesta continua de los comprimidos para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Consecuentemente, en la práctica diaria, se puede utilizar la siguiente orientación: si el olvido se produjo entre el 1er y el 7º día, la usuaria debe ingerir inmediatamente el último comprimido olvidado, aunque esto signifique tomar 2 comprimidos simultáneamente. El resto de los comprimidos deben tomarse a la hora habitual. Además, se debe adoptar un método de barrera (por ejemplo, el preservativo) durante los siguientes 7 días. Si las relaciones sexuales se produjeron en los 7 días anteriores, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantas más píldoras se olviden y cuanto más cerca esté del intervalo normal sin tomarlas (pausa), mayor será el riesgo de embarazo. Si el olvido se produjo entre el 8º y el 14º día, la usuaria debe tomar inmediatamente el último comprimido olvidado, aunque esto signifique tomar dos comprimidos simultáneamente y debe continuar tomando el resto de comprimidos a la hora habitual. Si en los 7 días precedentes al primer comprimido olvidado se han tomado todos los comprimidos según las instrucciones, no se requiere ninguna otra acción anticonceptiva. Sin embargo, si esto no fuera el caso, o si más de un comprimido fue olvidado, es aconsejable tomar precauciones adicionales durante 7 días. Si el olvido se produjo entre el día 15 y el 24, el riesgo de disminución de la eficacia es inminente debido a la proximidad del intervalo sin ingesta de comprimidos (pausa). Sin embargo, la reducción de la protección anticonceptiva todavía puede evitarse ajustando el esquema de ingesta de comprimidos. Si en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la ingesta se hizo correctamente, la usuaria puede seguir cualquiera de las dos opciones siguientes, sin tener que usar un método anticonceptivo

adicional. Si no es así, debe seguir la primera opción y usar medidas anticonceptivas adicionales durante los próximos 7 días.

1) Tomar inmediatamente el último comprimido olvidado, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo y continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. El nuevo blíster debe iniciarse tan pronto como se termine la actual, es decir, sin el habitual intervalo de pausa. Es poco probable que se produzca un sangrado por privación hasta el final del segundo blíster, pero puede producirse goteo o sangrado de escape.

2) Suspender la ingesta de los comprimidos del blíster actual, tener un intervalo de pausa de hasta 4 días sin tomar los comprimidos (incluyendo los días en que se olvidó de tomarlos) y luego comenzar con un nuevo blíster.

Si no hay sangrado por privación en el primer intervalo normal sin tomar el comprimido (pausa), se debe considerar un posible embarazo.

- Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves, es posible que la absorción no sea completa y se deben de adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos dentro de las 3 o 4 horas siguientes a la toma de un comprimido, se debe seguir el mismo procedimiento utilizado en el punto anterior "Comprimidos olvidados". Si la usuaria no desea cambiar su esquema de ingesta habitual, deberá eliminar lo(s) comprimido(s) adicional(es) de otro blíster.

- Información adicional para poblaciones especiales

- Usuaris pediátricas - Niñas y adolescentes

Femiplus 20 CD está indicado para su uso solo después de la primera menstruación. No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis.

- Pacientes ancianas

No aplica. Femiplus 20 CD no está indicado para su uso después de la menopausia.

- Pacientes con insuficiencia hepática

Femiplus 20 CD está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave. Véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

- Pacientes con insuficiencia renal

Este medicamento está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal aguda. Véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Este medicamento no debe ser dividido, abierto o masticado.

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes informadas de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg cuando es utilizada como anticonceptivo oral o como tratamiento del acné vulgaris moderado en mujeres que buscan protección anticonceptiva adicional son náuseas, dolor en las mamas, sangrado

uterino inesperado y sangrado inespecífico del tracto genital. Estas reacciones se producen en el 3% o más de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo venoso y arterial.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas informadas en estudios clínicos con medicamentos que contienen etinilestradiol 0,02 mg y drospirenona 3 mg o etinilestradiol 0,02 mg, drospirenona 3 mg y levomefolato de calcio 0,451 mg utilizadas como anticonceptivos orales y medicamentos que contienen etinilestradiol 0,02 mg y drospirenona 3 mg para el tratamiento del acné vulgaris moderado en mujeres que buscan protección anticonceptiva adicional (n = 3. 565) se resume en la tabla que figura abajo.

Las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad, según cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), inusuales ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas adicionales identificadas sólo después de la comercialización y para las que, por lo tanto, no se pueden estimar una frecuencia, se describen en la columna de frecuencia desconocida:

Clasificación por sistema corporal (MedRA versión 12.1)	Común	Inusual	Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos psiquiátricos	Inestabilidad emocional, depresión/estados depresivos	Diminución y pérdida del líbido		
Trastornos en el sistema nervioso	Migraña			
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas			
Trastornos cutáneos y en los tejidos subcutáneos				Eritema multiforme
Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas	Dolor en las mamas, Sangrado uterino inesperado, sangrado no específico del tracto genital			

Las reacciones adversas de los estudios clínicos fueron descritas utilizando el término MedDRA (versión 12.1). Diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno se agruparon como una sola reacción adversa para evitar atenuar u ocultar el verdadero efecto. *

* - frecuencia estimada, a partir de estudios epidemiológicos que involucran a un grupo de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia fue casi muy rara.

- "Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos" resumen las siguientes entidades médicas: oclusión venosa periférica profunda, trombosis y embolia pulmonar vascular oclusiva, trombosis, embolia e infarto de miocardio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

Para eventos tromboembólicos arteriales y venosos y migraña véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones adversas de muy baja frecuencia o de aparición tardía de los síntomas reportadas en el grupo de usuarias de anticonceptivos orales combinados se enumeran a continuación, véase también los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Tumores:

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente mayor en usuarias de AO. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el aumento del riesgo es menor en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad con el uso de AOC.

- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones:

- eritema nodoso;

- mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis en las usuarias de AOC);

- hipertensión;

- aparición o empeoramiento de afecciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o picor relacionados con la colestasis; formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydenham, herpes gestacional, otosclerosis - relacionada con la pérdida de audición;

- en mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o intensificar los síntomas de angioedema;

- trastornos de la función hepática;

- cambios en la tolerancia a la glucosa o efectos en la resistencia periférica a la insulina;

- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa;

- cloasma;

- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como rash, urticaria).

Interacciones:

El sangrado de escape y/o la disminución de la eficacia del anticonceptivo oral puede ser el resultado de las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos (inductores enzimáticos), véase el punto 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Atención: este producto es un medicamento que posee una nueva indicación terapéutica en el país y, aunque las investigaciones hayan indicado eficacia y seguridad aceptables, aunque esté

recomendado y se utilice correctamente, pueden producirse efectos adversos imprevisibles o desconocidos.

10. SOBREDOSIS

No hay informes de efectos deletéreos graves por la sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en estos casos son: náuseas, vómitos y sangrado por deprivación, que puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquia, si toman accidentalmente el medicamento. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

11. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30° C. Proteger de la luz y humedad.