

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daylette 3 mg / 0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

24 comprimidos blancos o casi blancos (activos) recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto contiene 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinilestradiol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 48,53 mg de lactosa monohidrato y 0,070 mg de lecitina de soja.

4 comprimidos verdes de placebo (inactivos) recubiertos con película:

El comprimido no contiene principios activos.

Excipientes con efecto conocido: 37,26 mg de lactosa anhidra y 0,003 mg de amarillo sunset FCF (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, recubierto con película, de unos 6 mm de diámetro. En una cara tiene grabada la inscripción "G73", en la otra cara no tiene grabado nada.

El comprimido de placebo es verde, redondo, biconvexo, recubierto con película, de unos 6 mm de diámetro, sin nada grabado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Forma de administración: vía oral.

Cómo tomar Daylette

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Los comprimidos se toman de forma continua. Se debe tomar un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada blíster posterior

debe iniciarse después del último comprimido del blíster previo. El sangrado de retirada suele empezar el día 2-3 después empezar a tomar los comprimidos de placebo (última fila) y puede no haber concluido antes de empezar el siguiente blíster.

Cómo empezar a tomar Daylette

- Cuando no se han tomado anticonceptivos hormonales previamente (en el último mes) Los comprimidos deben empezar a tomarse el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- Cuando se cambia desde un método con anticonceptivos hormonales combinados (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): Es preferible que la mujer empiece a tomar Daylette el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) del AOC previo, y como muy tarde el día posterior al intervalo habitual sin comprimidos o de comprimidos de placebo del AOC previo. Cuando se haya utilizado un anillo vaginal o de un parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Daylette de forma preferente el día de su retirada, y como muy tarde cuando debería haberse producido la siguiente aplicación.

- Cuando se cambia desde un método que sólo tiene progestágenos (anticonceptivo hormonal, inyección o implante que sólo contienen progestágenos) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progesterona: La mujer puede cambiarse cualquier día desde el anticonceptivo que sólo contiene progestágeno (desde un implante o el DIU el día de su retirada, desde un inyectable cuando tocarse la siguiente inyección) pero en todos estos casos debe aconsejarse la utilización adicional de un método de barrera los primeros 7 días que tome los comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre La mujer puede empezar a tomarlo inmediatamente. Si lo hace así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre A la mujer se le debe aconsejar que empiece a tomar Daylette el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empieza más tarde, a la mujer también se le debe recomendar que utilice de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AOC, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

Procedimiento a seguir en caso de que se olvide tomar algún comprimido

Los comprimidos de placebo de la última (4ª) fila del blíster pueden ignorarse. No obstante, deben desecharse para evitar prolongar involuntariamente la fase de toma de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones sólo son aplicables **cuando se olvida tomar comprimidos activos**:

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde, y el resto de los comprimidos los debe tomar a la hora habitual.

Si se demora **más de 12 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de que se olviden comprimidos se deben seguir estas dos reglas básicas:

1. la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 4 días;
2. son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para obtener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Según esto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

- **Día 1-7**
La usuaria deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, la posibilidad de un embarazo se debe tener en cuenta. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuánto más cerca estén de la fase de los comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.
- **Día 8-14**
La usuaria deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar a la mujer que utilice métodos adicionales durante 7 días.
- **Día 15-24**
El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente por la proximidad de la fase de toma de los comprimidos de placebo. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos. Por consiguiente, si la mujer sigue una de las dos opciones siguientes, no será necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente durante los 7 días previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos opciones y también utilizará un método anticonceptivo adicional durante los 7 días siguientes.
 1. La mujer deberá tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual hasta que se hayan terminado los comprimidos activos. Los 4 comprimidos de placebo deberán desecharse. Se debe empezar a tomar inmediatamente el siguiente blíster. Es poco probable que la mujer tenga su sangrado de retirada antes del final del los comprimidos activos del segundo blíster, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado por interrupción los días que esté tomando los comprimidos.
 2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos activos del blíster actual. Después deberá tomar los comprimidos de placebo durante 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y después continuará con el siguiente blíster.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y después no tiene su sangrado de retirada en la fase de toma de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de problemas gastrointestinales severos (por ejemplo, vómitos y diarrea), la absorción puede que no sea completa y se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.

Si aparecen vómitos 3-4 horas después de tomar el comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido (de sustitución) tan pronto como sea posible. El nuevo comprimido debe tomarse si es posible en las 12 horas posteriores a la toma habitual del comprimido. Si han pasado más de 12 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2 “Procedimiento a seguir en caso de que se olvide tomar algún comprimido”. Si la mujer no quiere modificar su programa normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blister.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con el siguiente blíster de Daylette sin tomar los comprimidos de placebo del blíster actual. Esta extensión puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo blíster. Durante la extensión la mujer puede presentar

hemorragia intermenstrual o manchado Después de la fase de comprimidos de placebo se debe restablecer la toma normal de Daylette.

Para cambiar su periodo a otro día de la semana distinto del habitual en la pauta actual, se le puede aconsejar a la mujer que acorte el siguiente periodo de comprimidos de placebo el número deseado de días. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente hemorragia por privación, y de que tenga hemorragia intermenstrual o manchado mientras tome el segundo blíster (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben utilizar en ninguna de las siguientes situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AOC, su utilización se debe suspender inmediatamente.

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad al cacahuete o a la soja.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP)). Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la 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).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) 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 antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - 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 intensa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumores malignos que se sepa o se sospeche que se vean influidos por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

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 Daylette.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agravan o aparece por primera vez, se le debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Daylette.

- Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Daylette pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Daylette, 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 un 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 cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

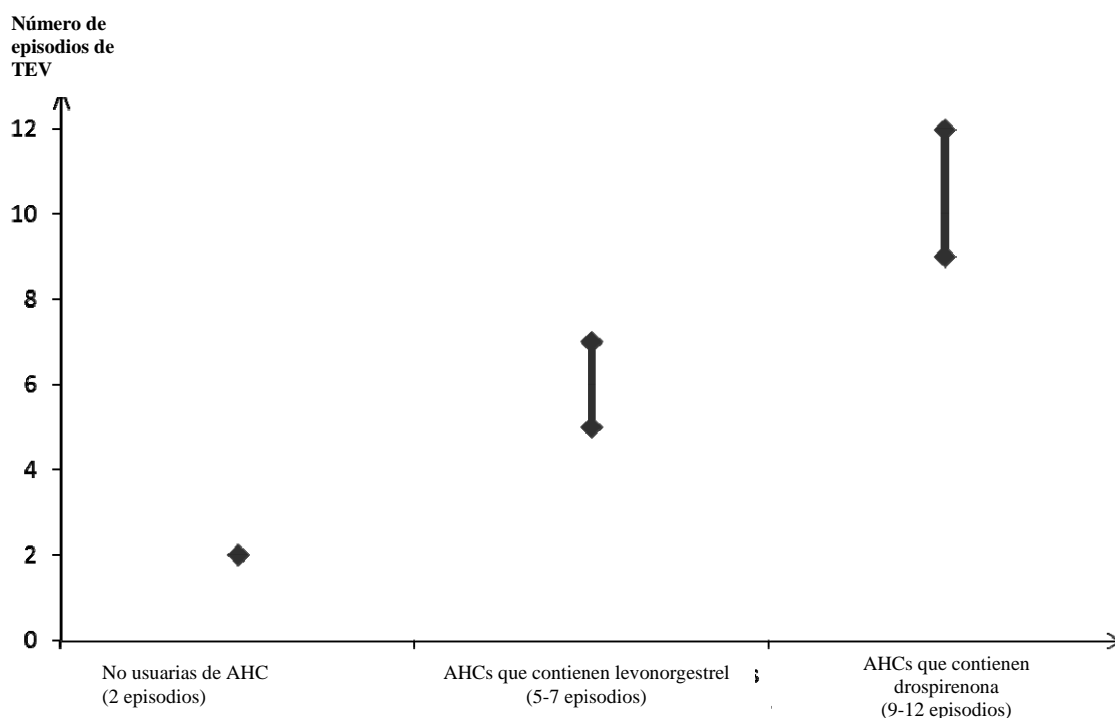
En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

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

¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, o retinianas, en usuarias de AHC.

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).

Daylette 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: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	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

<p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>se ha interrumpido con antelación la toma de Daylette.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

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 “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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 trombosis venosa profunda (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 sólo 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 embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- 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 pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, 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). Daylette 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: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
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 ²).	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 prodromático 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 repentinosa 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 un ojo o en ambos.
- 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 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.

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial, respectivamente, puede constituir también una contraindicación. También hay que tener en cuenta la posibilidad de emplear un tratamiento anticoagulante. A las usuarias de AOC se les debe emplazar a que se pongan en contacto con su médico si aparecen síntomas de posible trombosis. En caso de que se sospeche o se confirme la trombosis, se debe suspender la utilización de AOC. Se debe iniciar una alternativa anticonceptiva adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

• Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo levemente aumentado (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AOC. 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 que tomaron recientemente anticonceptivos orales es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de que exista una relación causal. El patrón observado de un riesgo aumentado puede deberse al diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca los han tomado.

Raramente, en usuarias de AOC se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y más raramente aún, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AOC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor severo en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Con la utilización de los AOC con las dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. Todavía no se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOC con las dosis más bajas.

- Otras situaciones

El componente progestágeno de este producto es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de casos, no se debe esperar un aumento de potasio. No obstante, en un estudio clínico en algunas pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y utilización concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron levemente, pero no de una forma significativa, durante la administración de drospirenona. Por lo tanto, se recomienda analizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presentan insuficiencia renal y un potasio sérico previo al tratamiento que se encuentre en la parte alta del rango de referencia, y especialmente durante la utilización concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver sección 4.5.

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

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión sanguínea de muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sólo en estos casos raros está justificada una suspensión inmediata del AOC. Si, durante la utilización de un AOC en una hipertensión preexistente, unos valores de presión sanguínea elevados de forma continua, o un aumento significativo en la presión sanguínea no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, el AOC debe retirarse. Si se considera que es adecuado, la utilización de AOC se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AOC, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

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

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AOC hasta que los marcadores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica y/o el prurito relacionado con la colestasis, aparecidos previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AOC de dosis baja (los que contienen <0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, a las diabéticas se les debe observar atentamente, en especial al principio de utilizar AOC.

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

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AOC.

Los comprimidos recubiertos activos contienen 48,53 mg de lactosa monohidrato y los inactivos contienen 37,26 mg de lactosa anhidra por comprimido recubierto. Los pacientes con intolerancia

hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos recubiertos de placebo contienen el colorante amarillo sunset FCF (E110) que puede causar una reacción alérgica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene 0,070 mg de lecitina de soja por comprimido. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con Daylette, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Daylette en comparación con otros AOC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué deben 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 naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos olvidados (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales mientras se toman los comprimidos activos (ver sección 4.2) o medicación concomitante (ver sección 4.5).

Disminución del control de los ciclos

Con todos los AOC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado –spotting– o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses de utilización. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir un legrado.

En algunas mujeres puede que no se produzca un sangrado de retirada durante el periodo sin comprimidos. Si el AOC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado de retirada que no se ha producido, o si no se han producido dos sangrados de retirada, se debe excluir el embarazo antes de seguir tomando el AOC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deberá consultarse la información de prescripción de medicaciones concomitantes para identificar interacciones potenciales.

- Influencia de otros medicamentos sobre drospirenona/etinilestradiol
Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo. En la literatura se ha informado de las siguientes interacciones.

Metabolismo hepático

Se pueden producir interacciones con fármacos inductores de las enzimas hepáticas que pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina), bosentán y medicación contra el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). La inducción enzimática máxima generalmente no se observa a los 10 días pero puede mantenerse durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento farmacológico.

Interferencia con la circulación enterohepática

También se ha informado de fallos en la anticoncepción con antibióticos, como las penicilinas y las tetraciclinas. El mecanismo de este efecto no ha sido aclarado.

Manejo

Las mujeres con tratamiento de corta duración con cualquiera de las clases de medicamentos antes mencionadas o de los principios activos individuales (medicinas inductoras de las enzimas hepáticas) aparte de rifampicina deberán utilizar temporalmente un método de barrera además del AOC, es decir, durante el tiempo que se administre de forma simultánea el otro medicamento y durante 7 días después de su retirada.

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del AOC durante el tiempo que se administre rifampicina y durante 28 días después de su retirada.

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

Las mujeres tratadas con antibióticos (aparte de rifampicina, ver más arriba) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de retirado el fármaco.

Si la administración concomitante del medicamento persiste más allá del final de los comprimidos activos del blíster actual del AOC, los comprimidos de placebo deben ser desechados y se debe empezar inmediatamente el siguiente blíster del AOC.

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

- **Influencia de drospirenona/etinilestradiol sobre otros medicamentos**

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

Según los estudios de inhibición *in vitro* y los estudios de interacción *in vivo* en mujeres voluntarias que tomaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcados, es improbable que se produzca una interacción de drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos.

- **Otras interacciones**

En pacientes sin insuficiencia renal, la utilización concomitante de drospirenona y de los inhibidores de la ECA o los AINEs no dio lugar a un efecto significativo sobre el potasio sérico. No obstante, no se ha estudiado la utilización concomitante de drospirenona/etinilestradiol con antagonistas de aldosterona o de diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe analizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también la sección 4.4.

- **Pruebas de laboratorio**

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina

transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas o de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal para los valores de laboratorio. Drospirenona da lugar a un incremento de la actividad plasmática de renina y en la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Drospirenona/etinilestradiol no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la utilización de drospirenona/etinilestradiol, el medicamento deberá retirarse inmediatamente. Estudios epidemiológicos muy extensos no han mostrado un riesgo aumentado de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban AOC antes del embarazo, ni tampoco ningún efecto teratogénico cuando los AOC se tomaron sin darse cuenta durante el embarazo.

Estudios en animales han encontrado reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Basándonos en estos datos en animales, no se pueden excluir las reacciones adversas debidas a la acción hormonal de los principios activos. No obstante, la experiencia general con los AOC durante el embarazo no proporcionó evidencia de que existan reacciones adversas en humanos.

Los datos de que disponemos respecto a la utilización combinada de drospirenona y etinilestradiol durante el embarazo son demasiado escasos para permitir extraer conclusiones respecto a los efectos negativos de drospirenona/etinilestradiol sobre el embarazo, la salud del feto o del neonato. Hasta la fecha, no disponemos de datos epidemiológicos de relevancia.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Daylette (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AOC, ya que éstos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por tanto, la utilización de AOC no se deberá recomendar hasta que la madre lactante haya destetado completamente a su hijo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche durante la utilización de AOC. Estas cantidades pueden afectar al niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Para conocer las reacciones adversas graves en usuarias de AOC ver la sección 4.4.

Durante la utilización combinada de drospirenona y etinilestradiol se ha informado de las siguientes reacciones adversas farmacológicas:

Tabla 1. Reacciones adversas de drospirenona/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg, pauta de 24+4 días, que se han asociado con la utilización como anticonceptivo oral o en el tratamiento del acné vulgar según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos.

Sistema de clasificación de órganos (versión 14.1 del MedDRA)	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	No conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Candidiasis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos			Trastorno endocrino	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento de apetito, Anorexia, Hiperpotasemia, Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	Depresión, Disminución de la libido, Nerviosismo, Somnolencia	Anorgasmia, Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, Parestesias	Vértigo, Temblor	
Trastornos oculares			Conjuntivitis, Ojo seco, Trastornos de los ojos	
Trastornos cardiacos			Taquicardia	
Trastornos vasculares		Migraña, Varices, Hipertensión	Flebitis, Trastorno vascular, Epistaxis, Síncope Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, Vómitos, Dispepsia, Flatulencia, Gastritis, Diarrea	Aumento de tamaño del abdomen, Trastorno gastrointestinal, Plenitud gastrointestinal, Hernia de hiato, Candidiasis oral,	

			Estreñimiento, Boca seca	
Trastornos hepatobiliares			Dolor biliar, Colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, Prurito, Exantema	Cloasma, Eczema, Alopecia, Dermatitis acneiforme, Piel seca, Eritema nodoso, Hipertrichosis, Trastorno cutáneo, Estrías cutáneas, Dermatitis de contacto, Dermatitis por fotosensibilidad, Nódulo cutáneo	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, Dolor en una extremidad, Calambres musculares		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Dolor mamario, Metrorragia*, Amenorrea	Candidiasis vaginal, Dolor pélvico, Aumento del tamaño de las mamas, Mama fibroquística, Sangrado uterino/vaginal*, Flujo vaginal, Sofocos, Vaginitis, Trastorno de la menstruación, Dismenorrea, Hipomenorrea, Menorragia, Sequedad vaginal, Tinción de Papanicolau sospechosa	Dispareunia, Vulvovaginitis, Sangrado postcoital, Sangrado por retirada, Quiste mamario, Hiperplasia de mama, Neoplasia de mama, Pólipo cervical, Atrofia endometrial, Quiste ovárico, Aumento del tamaño del útero	
Trastornos generales y del lugar de administración		Astenia, Aumento de la sudoración, Edema (edema generalizado, edema periférico, edema facial)	Malestar	
Exploraciones		Aumento de peso	Disminución de peso	

*Las irregularidades del sangrado suelen desaparecer al mantener el tratamiento de forma continuada.

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, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AOCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En mujeres que tomaban AOC se ha informado de los siguientes efectos adversos graves, que se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- hipertensión;
- tumores hepáticos;
- aparición o empeoramiento de trastornos para los que la asociación con la utilización de AOC 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;
- alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a la normalidad;
- en mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se ve incrementada muy levemente entre las usuarias de anticonceptivos orales. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce si existe relación causal con la utilización de AOC. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se ha tenido todavía ninguna experiencia de sobredosis con drospirenona/etinilestradiol. Basándonos en la experiencia general con los anticonceptivos hormonales combinados, los síntomas que posiblemente podrían producirse en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, un sangrado vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.
Código ATC: G03AA12

Índice de Pearl de fracaso del método: 0,41 (límite superior de confianza de dos colas al 95%: 0,85).
Índice de Pearl total (fallo del método + fallo de la paciente): 0,80 (límite superior de confianza de dos colas al 95%: 1,30).

Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de Daylette se basa en la interacción de varios factores, considerándose el más importante de ellos la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Daylette es un anticonceptivo hormonal combinado con etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéutica, drospirenona también posee propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. No tiene actividad estrogénica, glucocorticoide o anticoagulante. Esto le da a drospirenona un perfil farmacológico que se asemeja mucho al de la hormona natural progesterona.

Estudios clínicos indican que las propiedades antimineralocorticoides leves dan lugar a un leve efecto antimineralocorticoide.

Se realizaron dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de drospirenona y etinilestradiol en mujeres con acné vulgar moderado.

Después de seis meses de tratamiento, la utilización combinada de drospirenona y etinilestradiol dio lugar a reducciones mayores, estadísticamente significativas en comparación con placebo; del 15,6% (49,3% frente al 33,7%) en lesiones inflamatorias, del 18,5% (40,6% frente al 22,1%) en lesiones no inflamatorias, y del 16,5% (44,6% frente al 28,1%) en el número total de lesiones. Además un mayor porcentaje de sujetos, el 11,8% (18,6% frente al 6,8%), presentó una valoración “limpia” o “casi limpia” en la escala ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

• Drospirenona

Absorción

La drospirenona administrada por vía oral se absorbe rápidamente y de forma casi total. Las concentraciones máximas del principio activo en suero de aproximadamente 38 ng/ml se alcanzan al cabo de unas 1-2 horas tras una única ingestión. La biodisponibilidad de drospirenona está entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de comida no tiene influencia sobre la biodisponibilidad de drospirenona.

Distribución

Tras su administración oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen con una semivida terminal de 31 horas. Drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, sex hormone binding globuline) o a la globulina fijadora de corticoides (CBG, corticoid binding globulin). Sólo el 3-5% de las concentraciones séricas totales del principio activo está presente como esteroides libres. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no influye en la fijación de drospirenona a proteínas séricas. La media del volumen aparente de distribución de drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformación

La drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración oral. Los principales metabolitos plasmáticos son la forma ácida de drospirenona, generada al abrir el anillo de lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formados ambos sin intervención del sistema P450. Drospirenona se metaboliza en un pequeño porcentaje por la enzima citocromo P450 3A4 y ha demostrado una capacidad para inhibir esta enzima y las enzimas citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y citocromo P450 2C19 *in vitro*.

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenona se excreta sin modificar únicamente en cantidades traza. Los metabolitos de drospirenona se excretan con la heces y la orina según una proporción de excreción de aproximadamente 1,2 a 1,4. La semivida de la excreción de metabolitos en la orina y en las heces es aproximadamente de 40 h.

Condiciones de estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento, las concentraciones máximas de estado estacionario de drospirenona en suero de aproximadamente 70 ng/ml se alcanzan aproximadamente después de 8 días de

tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumularon en un factor de 3 como consecuencia del cociente entre la semivida terminal y el intervalo de administración.

Poblaciones especiales

Efecto de la insuficiencia renal

Los niveles de drospirenona en estado estacionario en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLcr), 50-80 ml/min) fueron comparables con aquellos de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona alcanzaron un valor medio un 37 % superior en mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr, 30-50 ml/min) comparados con aquellos valores de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado también por las mujeres con insuficiencia renal de leve a moderada. El tratamiento con drospirenona no dio lugar a ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efecto de la insuficiencia hepática

En un estudio de dosis única, el aclaramiento oral (CL/F) disminuyó aproximadamente un 50 % en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias con función hepática normal. La disminución en el aclaramiento de drospirenona observada en voluntarias con insuficiencia hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en términos de concentración sérica de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espirolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a hipercalcemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona se tolera bien en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de drospirenona o etinilestradiol entre mujeres japonesas y caucásicas.

- Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y totalmente. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/ml se alcanzan 1-2 horas después de una administración oral única. La biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso es aproximadamente del 60%. La ingestión simultánea de comida redujo la biodisponibilidad de etinilestradiol aproximadamente en el 25% de los sujetos investigados mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, y la fase de disposición terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 24 horas. El etinilestradiol se une en gran medida a albúmina sérica (aproximadamente el 98,5%) aunque no de forma específica, e induce un aumento en las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de unos 5 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente mediante hidroxilación aromática pero se forma una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de aclaramiento metabólico del etinilestradiol es aproximadamente de 5 ml/min/kg.

Eliminación

El etinilestradiol no se excreta sin modificar de forma significativa. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria biliar de 4:6. La semivida de excreción de metabolitos es aproximadamente de 1 día.

Condiciones de estado estacionario

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio, los efectos de drospirenona y de etinilestradiol se limitaron a los asociados con la acción farmacológica conocida. En concreto, los estudios de toxicidad en la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales que se considera que son específicos de la especie. Con exposiciones a drospirenona que superaban las de las usuarias de drospirenona y etinilestradiol, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido (activo):

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Copolímero de alcohol polivinílico y macrogol
Estearato de magnesio.

Recubrimiento pelicular (activo):

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol 3350
Lecitina (soja)

Núcleo del comprimido (placebo):

Celulosa microcristalina
Lactosa anhidra
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra.

Recubrimiento pelicular (placebo):

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Índigo carmín (E132)
Amarillo de quinolina (E104)
Óxido de hierro negro (E172)
Amarillo sunset FCF (E110).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Daylette 3 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos están envasados en blísteres de PVC/PE/PVDC-Al. Los blísteres están envasados en una caja de cartón y en cada caja se incluye un prospecto y una bolsa de almacenamiento.

Tamaños de envase:

1×28 comprimidos recubiertos con película

3×28 comprimidos recubiertos con película

6×28 comprimidos recubiertos con película

13×28 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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 Plc.

1103 Budapest,

Gyömrői út 19-21

Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74497

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

Diciembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18 de julio 2014