

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DANAE®
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	0
Presentación:	Estuche por 1 blíster de PVC/AL con 21 comprimidos recubiertos.
Titular del Registro Sanitario, país:	DISFARMACO S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
Fabricante, país:	URUFARMA S.A., Montevideo, Uruguay. Planta Industrial, Canelones, Uruguay.
Número de Registro Sanitario:	037-18D3
Fecha de Inscripción:	8 de mayo de 2018
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Drospirenona	
Etinilestradiol	3,00 mg
Se añade un 2% de exceso.	0,03 mg
Lactosa hidratada	44,00 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

La asociación de Drospirenona-Etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) está indicada para la prevención del embarazo en mujeres que eligen el uso oral de anticonceptivos.

Contraindicaciones:

La asociación de Drospirenona-Etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) no debe ser utilizada en mujeres con las siguientes características:

Insuficiencia renal

Disfunción hepática

Insuficiencia adrenal

Desórdenes tromboembólicos o tromboflebitis

Historia pasada de tromboflebitis venosa profunda o desórdenes tromboembólicos

Enfermedad cerebro-vascular o coronaria

Carcinoma de mama conocido o sospechado

Carcinoma de endometrio u otras neoplasias estrógeno-dependientes conocidas o sospechadas

Sangrado genital anormal no diagnosticado

Ictericia colestásica de embarazo o ictericia previo al uso de la medicación

Tumor de hígado (benigno o maligno) o enfermedad del hígado activa

Embarazo conocido o sospechado

Muy fumadoras y mayores de 35 años.

El medicamento contiene lactosa no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa

Precauciones

Generales:

Las pacientes deben ser informadas acerca de que este producto no protege contra el virus de HIV y otras enfermedades de transmisión sexual.

Examen físico:

Es una buena práctica médica para todas las mujeres un examen anual incluyendo las mujeres que utilizan anticonceptivos orales.

Desórdenes lipídicos:

Las mujeres que están siendo tratadas por hiperlipidemias deberían ser controladas si eligen el uso de anticonceptivos orales. Algunos progestágenos podrían elevar los niveles de LDL y pueden hacer más difícil el control de las hiperlipidemias.

Función hepática:

Si se desarrolla ictericia en cualquier mujer que reciba anticonceptivos orales la medicación debería discontinuarse. Las hormonas esteroideas podrían ser metabolizadas pobremente en pacientes con enfermedad de la función hepática.

Retención de fluidos:

Los anticonceptivos orales podrían causar algún grado de retención de fluidos. Deberían ser prescritos cautela y solamente con un monitoreo cuidadoso en pacientes con condiciones las cuales podrían ser agravadas por retención de fluidos.

Desórdenes emocionales:

Mujeres con una historia de depresión deberían ser cuidadosamente observadas y discontinuar la toma de la droga si la depresión se ve aumentada.

Lentes de contacto: las personas que usan lentes de contacto pueden desarrollar cambios en la vista. Tolerancia a los lentes. En este caso debería ser asesorado por un oftalmólogo.

El medicamento contiene lactosa debe administrarse con precaución a pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

El hábito de fumar aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios a partir del uso de anticonceptivos orales. El riesgo aumenta con la edad y es muy marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. Las mujeres que usan anticonceptivos orales deberían ser advertidas de no fumar.

Las tabletas contienen 3 mg de progestina drospirenona que posee una actividad antimineralocorticoide incluyendo el potencial para producir hiperpotasemia en pacientes de alto riesgo, comparable a una dosis de 25 mg de espironolactona.

Este medicamento no debería usarse en pacientes con condiciones que predisponen a la hiperpotasemia (ej, insuficiencia renal, disfunción hepática e insuficiencia adrenal).

Las mujeres que toman diariamente, en tratamiento prolongado para condiciones crónicas o enfermedades con medicaciones que pueden aumentar el nivel de potasio en suero, deberían chequearse el nivel de potasio en suero durante el primer ciclo de tratamiento.

Las drogas que pueden aumentar el potasio en suero incluyen a los inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de angiotensina-11, diuréticos ahorradores de potasio, heparina, antagonista de aldosterona y NSAIDs.

El uso de anticonceptivos orales está asociado con el aumento de riesgo de varias condiciones serias incluyendo infarto al miocardio, tromboembolismo, neoplasia hepática, enfermedad de vesícula biliar e hipertensión.

El riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta significativamente en la presencia de otros factores de riesgo tales como hipertensión, hiperlipidemias, obesidad y diabetes.

Efectos indeseables.

Un aumento en el riesgo de las siguientes reacciones adversas han sido asociadas con el uso de anticonceptivos orales (ver Advertencias)

Tromboflebitis

Tromboembolismo arterial

Embolismo pulmonar

Infarto de miocardio

Hemorragia cerebral

Trombosis cerebral

Hipertensión

Enfermedad de vesícula

Adenoma hepático o tumor de hígado benigno

Existe evidencia de una asociación entre las siguientes condiciones y el uso de anticonceptivos orales, aunque son necesarios estudios confirmatorios:

Trombosis Mesentérica

Trombosis Retina

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes que recibieron anticonceptivos orales y se cree que están relacionados a la droga:

Náuseas

Vómitos

Síntomas Gastrointestinales (tales como calambres e hinchazón)

Interrupción del sangrado

Manchado

Cambios en el flujo menstrual

Amenorrea

Infertilidad temporal luego de discontinuar el tratamiento

Edema

Melasma el cual podría persistir

Cambios en las mamas: tensión, agrandamiento, secreción

Cambios en el peso corporal (aumento o disminución)

Cambios en la erosión y secreción cervical

Disminución en la cantidad de leche cuando se administra inmediatamente luego del parto

Ictericia colestásica

Migraña

Rash (alérgico)

Depresión Mental

Tolerancia reducida a los carbohidratos

Candidiasis Vaginal

Cambios en la curvatura de la cornea

Intolerancia a los lentes de contacto

Los siguientes son los eventos adversos más comunes reportados para Drospirenona – Etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) durante estudios clínicos realizados, los cuales ocurrieron en > 1% de los sujetos y los cuales podrían o no estar relacionados con la droga: dolor de cabeza, desórdenes menstruales, dolor de mamas, dolor abdominal, náuseas, leucorrea, síndrome de Flu, acné, moniliasis vaginal, depresión, diarrea, astenia, dismenorrea, dolor de espalda, faringitis, sangrado intermenstrual, migraña, vómitos, vértigo, nerviosismo, vaginitis, sinusitis, cistitis, bronquitis, gastroenteritis, reacción alérgica, infección del tracto urinario, prurito, labilidad emocional, rash , infección del tracto respiratorio superior.

Posología y modo de administración.

Cómo tomar Danae:

Vía de administración: uso oral.

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster.

Se debe tomar un comprimido de Danae diariamente durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza tras un intervalo de 7 días sin comprimidos, tiempo durante el cual se produce

la hemorragia por privación. Esta hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar el último comprimido y es posible que no haya cesado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo comenzar a tomar Dánae

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día de la hemorragia menstrual.

Para sustituir otro método anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico.

La mujer debe empezar a tomar Dánae al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin toma de hormonas de su método anticonceptivo oral combinado previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Prenatgine preferentemente el día de su extracción, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

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

La mujer puede sustituir cualquier día la píldora basada sólo en progestágenos (si se trata de un implante o de un DIU, se sustituirá el mismo día de su extracción y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección) pero, en todos estos casos, se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de comprimidos.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Rifampin: El metabolismo de etinilestradiol y algunas progestinas (e), noretindrona) es aumentado por rifampin. Una reducción en la efectividad contraceptiva y un aumento en irregularidades menstruales han sido asociados con el uso concomitante de rifampin.

Anticonvulsivantes: Los anticonvulsivantes tales como fenobarbital, fenitoína y carbamacepina han demostrado que aumentan el metabolismo de etinilestradiol y/o algunas progestinas, lo cual podría resultar en una reducción de la efectividad contraceptiva.

Antibióticos: Han sido reportados casos de embarazos mientras tomaban anticonceptivos orales junto con antimicrobianos tales como ampicilina, tetraciclina y griseofulvina. Sin embargo los estudios de farmacocinética clínica no han demostrado ningún efecto consistente de los antibióticos (excepto rifampicina) sobre la concentración en plasma de esteroides sintéticos.

Atorvastatina: la coadministración de atorvastatina y de anticonceptivos orales aumenta los valores de AUC para noretindrona y etinilestradiol aproximadamente 30% y 20%, respectivamente.

St. John's Wort. Productos naturales conteniendo St. John's Wort (*hypericum perforatum*) podrían inducir las enzimas hepáticas (citocromo P450) y el transportador p-glycoproteína y podría reducir la efectividad de los anticonceptivos orales.

Otros: El ácido ascórbico y acetaminofenol podrían aumentar las concentraciones en plasma de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de conjugación. Una reducción en la efectividad anticonceptiva y un aumento en la incidencia de irregularidades menstruales han sido sugeridas con fenilbutazona.

Efectos de Drospirenona sobre otras drogas:

Interacciones Metabólicas:

Ha sido investigado "in vitro" e "in vivo" el metabolismo de Drospirenona y los efectos potenciales sobre las enzimas del citocromo hepático P450 (CYP) Estudios "in vitro" con drospirenona no afectó el modelo de sustrato de CYP1A2 y CYP2D6, pero tuvo una influencia inhibitoria sobre el modelo de sustrato de CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 siendo CYP2C19 la enzima más sensible.

El efecto potencial de drospirenona sobre la actividad de CYP2C19 fue investigado en un estudio farmacocinético clínico utilizando omeprazol como sustrato marcador.

En un estudio con 24 mujeres postmenopáusicas [incluyendo 12 mujeres con genotipo homocigoto (Tipo salvaje) de CYP2C19 y 12 mujeres con genotipo heterocigoto de CYP2C19] la administración oral de 3 mg de drospirenona durante 14 días no afectó el clearance de omeprazol (40 mg, una dosis oral única). Basados en la disponibilidad de los resultados de los estudios de *in vivo* e *in vitro* se puede concluir que a la dosis clínica drospirenona no es muy propenso a interactuar en un grado extenso con el sistema enzimático citocromo P450.

Interacciones con drogas que aumentan el nivel de potasio en sangre:

Existe el potencial para el aumento de potasio en suero en mujeres que toman la asociación de

Dropirenona-Etinilestradiol (30,00-0,03 mg) con otras drogas.

En un estudio de interacción de drogas de dropirenona - Etinilestradiol (3 mg/1 mg) versus placebo fue llevado a cabo en 24 mujeres postmenopáusicas hipertensas que tomaban maleato de enalapril 10 mg dos veces por día. Los niveles de potasio fueron obtenidos todos los días durante 2 semanas. Los niveles de potasio en suero en el tratamiento de dropirenona/etinilestradiol fue relativamente mayor que en el grupo de placebo.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados con otras drogas:

Los anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol podría inhibir el metabolismo de otros compuestos. Han sido reportadas concentraciones aumentadas en plasma de ciclosporina, prednisotona, y teofilina con la administración concomitante de anticonceptivos orales.

Por otra parte, los anticonceptivos orales pueden inducir la conjugación de otros compuestos. La disminución de la concentración plasmática de acetaminofenol y aumento del clearance de temazepam, ácido salicílico, morfina y ácido clofibrato ha sido notada cuando se administra con anticonceptivos orales.

Interacciones con test de laboratorio

Ciertos test de laboratorio para evaluar la función endócrina y hepática y componentes de la sangre podrían ser afectados por los anticonceptivos orales:

Aumento de protrombina y factores VII, VIII, IX y X; disminución de antitrombina 3; aumento de norepinefrina-agregabilidad plaquetaria inducida

Aumento de la cantidad de hormona de tiroides totales circulante. La cantidad de T3 libre es disminuida, reflejando el aumento de TBG, la concentración de T4 libre no es alterada

Otras proteínas ligantes podrían estar elevadas en suero.

Las globulinas ligantes de hormonas sexuales están aumentadas y resulta en niveles aumentados de la cantidad total de esteroides sexuales y corticoides circulantes; sin embargo, los niveles libres o biológicamente activos permanecen incambiados.

Los triglicéridos podrían estar aumentados.

Podría estar disminuida la tolerancia a la glucosa.

Los niveles de folato sérico podrían estar disminuidos por la terapia con anticonceptivos orales. Esto podría tener significancia clínica en las mujeres que quedaran embarazadas en corto tiempo al discontinuar los anticonceptivos orales.

Uso en Embarazo y lactancia.

Categoría X de embarazo. Los estrógenos y progestágenos no deben utilizarse durante el embarazo

Fueron identificados 14 embarazos que ocurrieron con la exposición de Dropirenona Etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) *in utero* (ninguno con más de un ciclo de exposición).

Un bebé nació con atresia esofágica. Se desconoce si existe una asociación causal con el anticonceptivo.

Un estudio teratológico en ratas embarazadas a las que se les administró dropirenona, oralmente en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día, 6 a 50 veces la exposición en humanos, basados en el AUC de dropirenona, resultó en un aumento en el número de fetos con osificación retardada de los huesos de los pies en las dos dosis altas.

Un estudio similar en conejos a los que se les administró oralmente 1, 30 y 100 mg/kg/día de dropirenona, 2 a 27 veces la exposición en humanos, resultó en un aumento en la pérdida fetal y retardo en el desarrollo fetal (osificación retardada de los huesos pequeños, fusión múltiple de las costillas) a la dosis alta solamente.

Cuando la dropirenona fue administrada con etinilestradiol (100:1) durante el embarazo tardío (el período de desarrollo genital) a dosis de 5, 15 y 45 mg/kg, se produjo un aumento dependiente de la dosis de la feminización en los fetos de ratas machos. En un estudio en 36 monos "*cynomolgus*", no se observaron efectos teratogénicos o de feminización con la administración oral de dropirenona y etinilestradiol (100:1) con dosis de hasta 10 mg/kg/día de dropirenona, 30 veces la exposición a humanos.

Período de Lactancia:

Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos orales han sido identificados en la leche de madres en período de lactancia, y han sido reportados pocos efectos adversos en los niños, incluyendo ictericia y agrandamiento de las mamas. Por otra parte los anticonceptivos orales

administrados en el período de posparto podrían interferir con la lactancia por disminución de la cantidad y calidad de la leche materna.

Si es posible las madres que están amamantando deberían ser advertidas de no utilizar anticonceptivos orales.

Luego de la administración oral de drospirenona-etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) aproximadamente un 0,02% de drospirenona fue excretada en la leche materna en las 24 horas siguientes al parto. Esto resulta en una dosis máxima diaria de aproximadamente de 3 mcg drospirenona en el bebé.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de drospirenona-etinilestradiol (3,00 - 0,03 mg) ha sido establecida para las mujeres en edad reproductiva.

Es de esperar que la eficacia y la seguridad sea la misma para las adolescentes que han pasado la pubertad de menos de 16 años y de 16 años y mayores.

No está indicado el uso de este producto antes de la menarca.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

No se han observado efectos sobre este aspecto.

Sobredosis

No han sido reportados casos serios de enfermedad seguidos de la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales por niños pequeños.

La sobredosis puede causar náuseas, y en mujeres podría causar el retiro del sangrado. Drospirenona sin embargo, es un análogo de espironolactona el cual tiene propiedades antimineralocorticoides. Concentración de potasio y sodio en suero, y evidencia de acidosis metabólica debería ser monitoreada en casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas.

ATC: G03AA12 Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas

El efecto anticonceptivo de Etinilestradiol/Drospirenona STADA se basa en la interacción de diversos factores; los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Etinilestradiol/Drospirenona STADA es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el progestágeno drospirenona. A dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. Carece de actividad estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural. Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoides de Etinilestradiol/Drospirenona STADA producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Drospirenona

Absorción

Drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral. Tras la administración de una dosis única se alcanzan concentraciones séricas máximas del principio activo de aproximadamente 38 ng/ml entre 1-2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad oscila entre el 76% y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad de drospirenona. Tras su administración por vía oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen con una semivida terminal de 31 horas. Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo entre el 3% y el 5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión de drospirenona a las proteínas séricas. El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es de $3,7 \text{ l/kg} \pm 1,2 \text{ l/kg}$.

Drospirenona se metaboliza intensamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-Drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del

sistema P450. Una pequeña parte de drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4, y ha demostrado tener capacidad de inhibir esta enzima y también los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19, in vitro.

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de drospirenona en suero es de 1,5 ml/min/kg \pm 0,2 ml/min/kg. Drospirenona se elimina sólo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de Drospirenona se eliminan por heces y orina, con una tasa de eliminación de aproximadamente 1,2 a 1,4. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es de unas 40 horas.

Efecto de la insuficiencia hepática

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

Etinilestradiol

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de administración oral.

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

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

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

Etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. La proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos de etinilestradiol es de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 8 de mayo de 2018.