



- PVL: 9 euros
- PVPiva: 14,05 (no incluido en la prestación farmacéutica del SNS)
- Código nacional: 731440.

Drovelis®, el nuevo rumbo de la anticoncepción

Gedeon Richter Ibérica, S.A.U., compañía farmacéutica especializada en Salud de la Mujer, aumenta su oferta anticonceptiva con su último lanzamiento, Drovelis® 3mg/14,2mg comprimidos recubiertos con película (drospirenona/estetrol), la última novedad en anticoncepción hormonal.

Gedeon Richter continúa con su compromiso de ofrecer diferentes alternativas anticonceptivas para la mujer de hoy en día, con un anticonceptivo innovador que proporciona eficacia anticonceptiva, un patrón de sangrado predecible y buen perfil de seguridad (1, 2).

Drovelis® es un nuevo y prometedor ACO que contiene estetrol (E4), un nuevo estrógeno (3), combinado con drospirenona, un gestágeno de 4ª generación con actividad antiminerlocorticoide y antiandrogénica (2).



ESTETROL (E4): PRIMER NEST EN ANTI-CONCEPCIÓN

E4 es reconocido por la EMA como un nuevo principio activo y se clasifica como el primer NEST (*Native Estrogen with Selective Tissue activity*) en anticoncepción (4). Se trata de un estrógeno endógeno humano sintetizado exclusivamente por el hígado fetal, descubierto en 1964 por Egon Diczfalusy, pero no fue hasta el año 2001 cuando se valoró su uso en anticoncepción (5, 6, 7).



Farmacocinética de E4. E4 presenta ciertas características farmacológicas que lo diferencian del resto de estrógenos empleados en anticoncepción. A diferencia de etinilestradiol (EE) y estradiol (E2), E4 no interacciona con el citocromo P450 por lo que la probabilidad de interacción con ciertos fármacos es menor. Además, es un producto terminal del metabolismo y, al ser excretado rápidamente en la orina, está menos sujeto a recirculación enterohepática y a interferir con el sistema biliar, a diferencia de EE y E2 (8).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Mecanismo de acción de E4. Su mecanismo de acción también es diferente al resto de estrógenos empleados en anticoncepción. Mientras que EE y E2 se unen a los receptores estrogénicos alpha y beta, E4 lo hace con mayor afinidad a los receptores alpha, actuando como antagonista del receptor alpha de membrana y como agonista del receptor alpha nuclear. Esto le confiere su acción tisular selectiva, manteniendo los efectos positivos de otros estrógenos en el hueso, la vagina, el útero, el sistema nervioso y el sistema cardiovascular, y presentando un impacto mínimo en el hígado y un efecto no proliferativo en la mama. Esto se traslada a una menor estrogenicidad hepática en comparación con otros estrógenos (8,9).

DROVELIS®: ESTETROL + DROSPIRENONA, RÉGIMEN 24 + 4

Drovelis® contiene 14,2 mg de Estetrol y 3 mg de Drospirenona. Actualmente está disponible en una única presentación mensual con un blíster de 28 comprimidos. Cada blíster contiene 24 comprimidos con principio activo, de color rosa, y 4 comprimidos de placebo, de color blanco (1). Este régimen de administración se ha relacionado con una mayor supresión del desarrollo folicular y una mejoría de la sintomatología premenstrual (10).

Eficacia anticonceptiva. La inhibición de la ovulación y la supresión de la función ovárica es adecuada y similar a otros anticonceptivos orales combinados con EE/DRSP disponibles en el mercado (4). Su índice de Pearl (IP) de fallo del método es de 0,26 embarazos/100 mujeres-año (95% IC 0,05–0,77), y su IP de fallo del método y de la usuaria es de 0,44 embarazos/100 mujeres-año (95%, IC 0,14–1,03) (3).

Control del ciclo. Drovelis® muestra un control del ciclo excelente (3), con un patrón de sangrado altamente predecible, presentando un sangrado/manchado programado en el 91,9–94,4% de las mujeres en los ciclos 1-12 y un sangrado/manchado no programado en < 16% de las mujeres a partir del ciclo 6 (3).

Perfil de seguridad y estrogenicidad hepática. La mayoría de los acontecimientos adversos (AA) fueron de intensidad leve y se limitaron a un ciclo de tratamiento (3). Su estrogenicidad, comparada con EE/LNG y EE/DRSP (11), es menor, lo que se traduce en un impacto limitado en la función hepática, en la activación hemostática, en el metabolismo lipídico y de carbohidratos y en los parámetros endocrinos (3, 9, 11). El efecto de Drovelis® es menor o similar en los diferentes parámetros analizados al compararlo con EE/LNG y EE/DRSP (12) (Figura 1).

Este perfil neutro observado en Drovelis® en los parámetros hemostáticos sugiere un menor riesgo TEV (12).

Bienestar de la usuaria. Drovelis® presenta una alta aceptabilidad, tolerabilidad y satisfacción, también cuando se compara con anticonceptivos orales combinados con EE (2). El 73,1% de usuarias declararon estar satisfechas/muy satisfechas con Drovelis® y el 82,1% de usuarias mostraron su interés de continuar con Drovelis® tras el estudio en el que participaron (13).

Con el lanzamiento de Drovelis®, Gedeon Richter marca un nuevo capítulo en la historia de la anticoncepción contando, por primera vez, con un anticonceptivo que contiene Estetrol, el primer estrógeno con acción tisular selectiva que, combinado con drospirenona, proporciona una anticoncepción eficaz, un control del ciclo excelente (3) y un efecto limitado en la función hepática, hemostática y el metabolismo (11). ➕

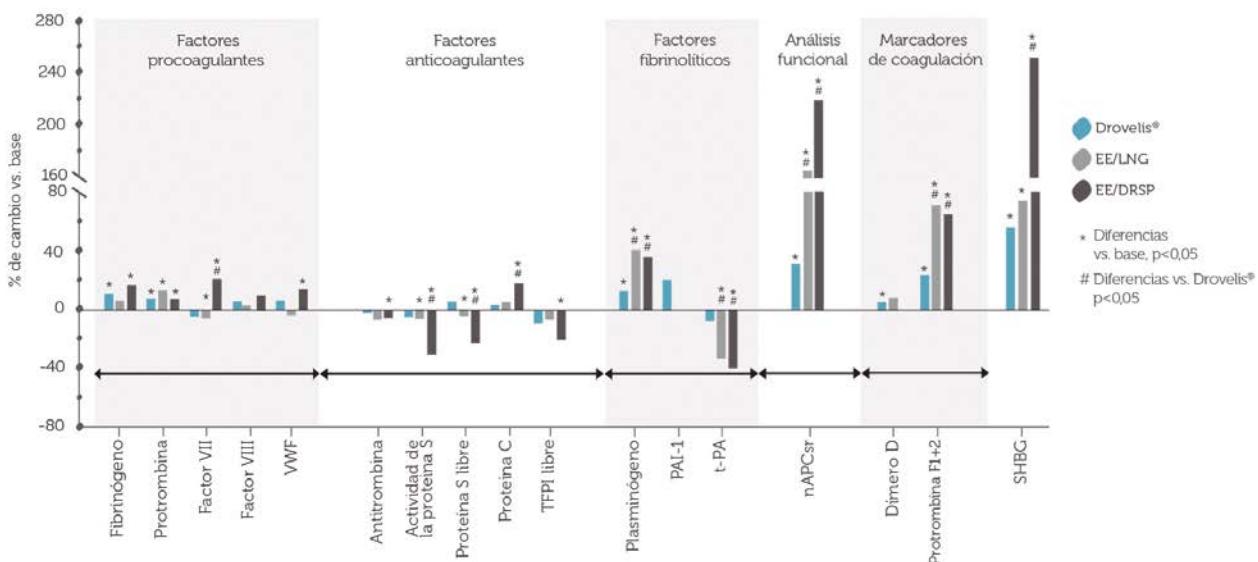


Figura 1. % medio de cambio en los parámetros hemostáticos al ciclo 6.

Se evaluó el cambio medio desde el inicio de los parámetros procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en mujeres tratadas con Drovelis® (n=39, EE 30µg/LNG (n=30), o EE 20µg/DRSP (n=32) durante seis ciclos de 28 días. (11) nAPCsr: ratio de sensibilidad de proteína C activada normalida/PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1/t-PA: activador del plasminógeno tisular/TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular/VWF: factor de Von Willebrandt/EE: etinilestradiol/DRSP: drospirenona/LNG: levonorgestrel

Ver ficha técnica | DRO32-05/2022 | KEDP/DAEQ4I

REFERENCIAS:

1. Ficha técnica de Drovelis®.
2. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016 Oct;94(4):366-73.
3. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, Apolikhina I, Jost M, Creinin MD, Foidart JM. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):63-71.
4. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:769187
5. Tulchinsky D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:560-67.
6. Coelingh Bennink HJ, et al. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:47-58.
7. Coelingh BF, et al. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:69-72.
8. Duijkers IJ, et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):476-89.
9. Fruzzetti F, et al. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. Published 2021 Nov 29.
10. Bachmann G, et al. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:259-264. Published 2009 Nov 3. doi:10.2147/ppa.s3901
11. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart JM. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021 Apr;103(4):213-221.
12. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, Jost M, Rosing J, Foidart JM. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020 Dec;102(6):396-402.
13. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Aug;22(4):260-267.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estretol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estretol. Los comprimidos de placebo (blancos) no contienen principios activos. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido activo (rosa) contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido de placebo (blanco) contiene 68 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). El comprimido recubierto con película activo es de color rosa, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara. El comprimido recubierto con película de placebo es de color blanco a blanquecino, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción oral. La decisión de prescribir Drovelis debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Drovelis con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4). **4.2. Posología y forma de administración.** Cómo tomar Drovelis. Vía oral. Se debe tomar un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Cada envase comienza con 24 comprimidos rosas activos, seguidos de 4 comprimidos blancos de placebo. Cada envase nuevo se comienza el día siguiente del último comprimido del envase anterior. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. Se debe colocar en el blíster de comprimidos la pegatina correspondiente al día de la semana en que se ha tomado el primer comprimido. El sangrado por privación comienza generalmente 2-3 días después de empezar los comprimidos blancos de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en la sección 4.4. Cómo empezar a tomar Drovelis. - Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes): Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo menstrual de la mujer (es decir, el primer día de sangrado menstrual). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. Si el primer comprimido se toma en los días 2 a 5 de la menstruación de la mujer, este medicamento no será eficaz hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la toma del comprimido rosa activo. Por lo tanto, también debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo, durante esos primeros 7 días. La posibilidad de embarazo debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Drovelis. - Cambio de un AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico): La mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar. - Cambio de un método solo con progestágeno (comprimido de solo progestágeno, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno: La mujer puede cambiar cualquier día del comprimido de solo progestágeno (de un implante o SIU, el día de su extracción, y de un inyectable, el día en el que debiera administrarse la siguiente inyección), pero en todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. - Después de un aborto en el primer trimestre: La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. - Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre: Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ha mantenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual. Para las mujeres que están en periodo de lactancia, ver sección 4.6. Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido. Los comprimidos blancos de placebo de la última fila del blíster pueden omitirse. Sin embargo, se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones solo se refieren a comprimidos rosas activos olvidados: - Si han transcurrido **menos de 24 horas** desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de los comprimidos rosas activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido tan pronto como sea posible y continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual; - Si han transcurrido **más de 24 horas** desde que olvidó tomar cualquier comprimido rosa activo, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede seguir las dos reglas básicas siguientes: 1. El intervalo recomendado para los comprimidos sin hormonas es de 4 días, por lo que la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días. 2. Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovario se necesitan siete días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos. En consecuencia, pueden aplicarse las siguientes recomendaciones en la práctica diaria: - Día 1 a 7. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después de tomar los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo, hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo. - Día 8 a 17. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado más de 1 comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos. - Día 18 a 24. El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, si se ajusta el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al olvido del comprimido. Si este no es el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones anticonceptivas adicionales hasta que haya completado 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos. 1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos rosas activos se hayan acabado. Los 4 comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. Empezará a tomar los comprimidos activos del siguiente blíster de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado por privación antes de finalizar los comprimidos rosas activos del segundo blíster, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días que toma los comprimidos rosas activos. 2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos rosas activos del blíster actual. A continuación, deberá tomar los comprimidos blancos de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos y, posteriormente, continuar con el siguiente blíster. Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta sangrado por privación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales. En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido rosa activo, se deberá tomar un nuevo comprimido activo (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, el nuevo comprimido rosa activo se deberá tomar en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si han transcurrido más de 24 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvido de tomar los comprimidos de la sección 4.2, "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, deberá tomar el (los) comprimido(s) rosas activos adicionales que necesite de otro blíster. Cómo retrasar una hemorragia por privación. Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster de Drovelis sin tomar los comprimidos blancos de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosas activos del segundo blíster se terminen. Durante este periodo de prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. A continuación, se reanuda la toma regular de Drovelis después de la fase de comprimidos de placebo. Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo los días que desee. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y pueda presentar sangrado intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (igual que cuando se retrasa un período). Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. Drovelis no está indicado después de la menopausia. Insuficiencia renal. Drovelis no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Drovelis está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Insuficiencia hepática. No se han realizado estudios clínicos con Drovelis en pacientes con insuficiencia hepática. Drovelis está contraindicado en pacientes con una enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3). Población pediátrica. Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos. **4.3. Contraindicaciones.** Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos de AHC que contienen estretol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de Drovelis. Los AHC no deben usarse en las siguientes situaciones. En caso de que cualquiera de las afecciones siguientes aparezca por primera vez durante el uso de Drovelis, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento. Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): - TEV - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)); - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S; - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4); - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4). Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA): - TEA - TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio (IM)) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho); - Enfermedad cerebrovascular - ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio [AIT]); - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico); - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales; - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave, dislipoproteinemia grave. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas). Sangrado vaginal no diagnosticado. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Advertencias. Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drovelis antes de que decida empezar a tomar Drovelis. Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Drovelis. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Drovelis contiene estretol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estretol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Drovelis. En caso sospecha o confirmación de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar tratamiento anti-coagulante, debe iniciarse una anticoncepción no hormonal adecuada alternativa debido a la teratogenicidad del tratamiento anti-coagulante (cumarinas). Trastornos circulatorios. Riesgo de TEV. El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de TEV, comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen etinilestradiol a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) combinado con levonorgestrel, norgestimato o

noreterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Drovelis con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más. Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10 000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) muestran que de cada 10 000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año. Se estima (Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando los riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel) que de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene etinilestradiol y drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 6 (punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres año (AM), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente de 2,3 frente a 3,6) de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen etinilestradiol y drospirenona con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja. El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto. El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos. En muy raras ocasiones se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC. **Factores de riesgo de TEV.** El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla 1). Drovelis está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV

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

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre el embarazo y la lactancia, ver sección 4.6). **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)).** En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de TVP pueden incluir: hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar; aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna. Los síntomas de EP pueden incluir: aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada; tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis; dolor torácico agudo; aturdimiento intenso o mareo; latidos cardíacos acelerados o irregulares. Algunos de estos síntomas (p. ej. "falta de aliento", "tos") son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato. **Riesgo de TEA.** Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio (IM)) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio (AIT), ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales. **Factores de riesgo de TEA.** El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). Drovelis está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla 2: Factores de riesgo de TEA

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 prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

- **Síntomas de TEA.** En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: - entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo; - dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación; - confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender; - dificultad repentina de visión en uno 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 un infarto de miocardio (IM) pueden incluir: - dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; - malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago; - sensación de plenitud, indigestión o ahogo; - sudoración, náuseas, vómitos o mareo; - debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento; - latidos cardíacos acelerados o irregulares. **Tumores.** En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs que contienen etinilestradiol durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los factores de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH). Con el uso de AHCs a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AHCs que contienen etinilestradiol. Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están tomando AHCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AHCs es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AHC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres que no los han tomado nunca. El patrón observado de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AHCs, a los efectos biológicos de los AHCs o a una combinación de ambos factores. En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AHCs que contienen etinilestradiol. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHCs, se presentan dolor grave en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal. **Hepatitis C.** Durante los

ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHCs. Las mujeres que toman medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a la de aquellas mujeres que no tomaron estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina. Ver también sección 4.5. **Otras condiciones.** El componente progestágeno en Drovelis, drospirenona, es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se esperarán aumentos de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico con drospirenona, en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la toma de 3 mg de drospirenona durante 14 días. Por lo tanto, se recomienda comprobar los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Drovelis en pacientes con insuficiencia renal y unos niveles séricos de potasio antes del tratamiento en el rango superior del intervalo de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5. Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHCs. Aunque se han notificado leves incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AHC se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida, el médico, como precaución, debe suspender el uso del AHC y tratar la hipertensión. Si se considera que es adecuado, el uso de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo. Se ha notificado que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto con el embarazo como con el uso de AHCs; sin embargo, la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AHCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AHCs. Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AHCs a dosis bajas (que contienen <50 µg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AHC, especialmente durante los primeros meses de uso. Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa durante la utilización de AHCs. Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs. **Exploración/consulta médica.** Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drovelis se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drovelis en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual. **Disminución de la eficacia.** La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de que se olvide tomar los comprimidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos rosas activos (ver sección 4.2) o con el uso concomitante de medicamentos (ver sección 4.5). **Control del ciclo.** Con todos los AHC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Drovelis y sufrieron un manchado o sangrado irregular varió entre el 14 y el 20 %. La mayoría de estos episodios solo dieron lugar a manchado. Si las irregularidades en los sangrados persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre estas medidas se puede considerar el legrado. En un pequeño porcentaje de mujeres (6-8 %), puede que el sangrado por privación no se produzca durante la fase de comprimidos de placebo. Si no hay sangrado por privación y Drovelis se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, debe descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de Drovelis, si Drovelis no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas consecutivas de sangrado por privación. **Análisis de laboratorio.** El uso de anticonceptivos esteroides puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (GFC) y fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad anti-mineralocorticoide. **Excipientes.** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Nota: se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones. **Interacciones farmacocinéticas. Efectos de otros medicamentos sobre Drovelis.** Pueden aparecer interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva. - **Manejo.** La inducción enzimática se puede producir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática puede prolongarse hasta 4 semanas. - **Tratamiento de corta duración.** Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento con alguno de estos medicamentos se prolonga más allá del final de los comprimidos rosas activos del envase del AHC, los comprimidos blancos de placebo deben desecharse y se debe iniciar siguiente blíster del AHC de inmediato. - **Tratamiento de larga duración.** En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable. Las siguientes interacciones se han notificado en la literatura médica. **Medicamentos que aumentan el aclaramiento de los AHC (inducción enzimática), por ejemplo:** barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). **Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHC:** Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos, cuando se administran concomitantemente con los AHCs. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos. Por lo tanto, se debe consultar la ficha técnica de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional. **Medicamentos que reducen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):** La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos, o ambas. - **Posibles interacciones con drospirenona.** En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el área bajo la curva durante un período de 24 horas (AUC(0-24 h)) de drospirenona (y etinilestradiol) en 2,7 veces (y 1,4 veces, respectivamente). - **Posibles interacciones con estetrol.** Estetrol es glucuronizado predominantemente por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con estetrol y el inhibidor potente de la UGT ácido valproico. **Efectos de Drovelis sobre otros medicamentos.** Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., miorrelajante). En base a los estudios de inhibición *in vitro* y los estudios de interacción *in vivo* en las voluntarias que toman omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos es poco probable. En base a los estudios de inhibición *in vitro*, una interacción del estetrol contenido en Drovelis con el metabolismo de otros principios activos es poco probable. **Interacciones farmacodinámicas.** El uso concomitante con los medicamentos para el VHC que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT en las mujeres que toman medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC (ver sección 4.4). Las mujeres con medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a las de no recibir ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica de combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina. En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Drovelis con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, deben analizarse los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también sección 4.4. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Drovelis no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Drovelis, se debe interrumpir su administración. Los datos relativos al uso de Drovelis en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Basándose en la experiencia en animales, los efectos nocivos debidos a la acción hormonal de los principios activos no se pueden descartar. Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV durante el período posparto cuando se reinicia la administración de Drovelis (ver secciones 4.2 y 4.4). **Lactancia.** Pequeñas cantidades de los anticonceptivos esteroides o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y pueden afectar al lactante. La lactancia materna se puede afectar por los AHC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AHCs hasta que la madre en período de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna. **Fertilidad.** Drovelis está indicado para la anticoncepción oral. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección 5.1. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Drovelis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Drovelis son metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2

%), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %) y dismenorrea (2,4 %). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se han identificado se enumeran a continuación (ver tabla 3). Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$). **Frecuentes.** *Trastornos psiquiátricos:* trastornos y alteraciones del estado de ánimo (incluyendo labilidad afectiva, ira, estado de euforia, irritabilidad, estado de ánimo alterado y cambios de humor), trastornos de la libido. *Trastornos del sistema nervioso:* cefalea. *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* acné. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* dolor de mama, metrorragia, hemorragia vaginal, dismenorrea, menorragia. *Exploraciones complementarias:* fluctuaciones de peso. **Poco frecuentes.** *Infecciones e infestaciones:* infecciones fúngicas, infecciones vaginales, infecciones urinarias. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* trastorno del apetito. *Trastornos psiquiátricos:* depresión (incluyendo estado de ánimo depresivo, síntomas depresivos, ganas de llorar y depresión), trastorno de ansiedad (incluyendo agitación, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y ataque de pánico), insomnio, trastorno emocional (incluyendo trastorno emocional, angustia emocional y llanto), estrés. *Trastornos del sistema nervioso:* migraña, mareo, parestesia, somnolencia. *Trastornos vasculares:* sofocos. *Trastornos gastrointestinales:* distensión abdominal, vómitos, diarrea. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* alopecia, hiperhidrosis (incluyendo sudoración nocturna, hiperhidrosis y el sudor frío) trastornos de la piel (incluyendo sequedad de la piel, erupción cutánea e hinchazón de la piel). *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* dolor de espalda. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* sangrado por privación anormal (incluyendo metrorragia de privación anormal, amenorrea, trastornos menstruales, menstruación irregular, oligomenorrea y polimenorrea), hinchazón de las mamas, trastorno vulvovaginal (incluyendo olor vaginal, molestias vulvovaginales, sequedad vulvovaginal, dolor vulvovaginal, prurito vulvovaginal y sensación de ardor vulvovaginal), secreción vaginal, síndrome premenstrual, masa en la mama (incluyendo masa en la mama y enfermedad de la mama fibroquística), espasmo uterino, hemorragia uterina, menometrorragia, dispareunia. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* fatiga, edema, dolor torácico, sensación anormal. *Exploraciones complementarias:* aumento de enzimas hepáticas, lípidos anómalos. **Raras.** *Infecciones e infestaciones:* mastitis. *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):* fibroadenoma de mama. *Trastornos del sistema inmunológico:* hipersensibilidad. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* hiperpotasemia, retención de líquidos. *Trastornos psiquiátricos:* nerviosismo. *Trastornos del sistema nervioso:* amnesia. *Trastornos oculares:* alteración visual, visión borrosa, ojo seco. *Trastornos del oído y del laberinto:* vértigo. *Trastornos vasculares:* hipertensión, trombosis venosa, tromboflebitis, hipotensión, venas varicosas. *Trastornos gastrointestinales:* enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, trastornos de la motilidad gastrointestinal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, hinchazón de los labios. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* dermatitis (incluyendo dermatitis y eccema), trastorno de la pigmentación (incluyendo cloasma e hiperpigmentación de la piel), hirsutismo, seborrea, prurito, hinchazón de la cara, urticaria, coloración de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* espasmos musculares, molestias en las extremidades, inflamación articular, dolor en las extremidades. *Trastornos renales y urinarios:* espasmo vesical, olor de la orina anómalo. *Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:* embarazo ectópico. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* quiste de ovario, trastorno de la lactancia, trastorno del endometrio, hemorragia uterina disfuncional, dolor pélvico, trastorno del pezón, decoloración de la mama, hemorragia coital. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* malestar general (incluyendo malestar general y deterioro del estado funcional), dolor, hipotermia. *Exploraciones complementarias:* presión arterial aumentada, prueba de función renal anormal, aumento del potasio en sangre, aumento de la glucemia, hemoglobina reducida, disminución de la ferritina sérica, sangre en la orina. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: - Trastornos tromboembólicos venosos; - Trastornos tromboembólicos arteriales; - Hipertensión; - Tumores hepáticos; - Aparición o empeoramiento de afecciones para las que la asociación con el uso de AHC no es concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica; - Cloasma; - Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. - En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta de forma muy leve entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si la causa es el uso de AHC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4. **Interacciones.** Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden causar sangrado intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo (ver sección 4.5). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** Aún no ha habido ninguna experiencia de sobredosis con Drovelis. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden producirse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos rosas activos son náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede ocurrir incluso en chicas antes de la menarquía, si accidentalmente toman el medicamento. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** *Comprimidos recubiertos con película rosas activos.* Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, povidona K30, estearato de magnesio (E470b). *Recubrimiento del comprimido:* hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), talco (E553b), aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). *Comprimidos recubiertos con película blancos de placebo.* Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato de magnesio (E470b). *Recubrimiento del comprimido:* hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), talco (E553b), aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de titanio (E171). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blíster de PVC/aluminio transparente que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos de placebo) en un envase con un estuche de conservación y 1, 3, 6 o 13 etiquetas autoadhesivas con los días de la semana. Tamaños de los envases: 28 (1 x 28), 84 (3 x 28), 168 (6 x 28) y 364 (13 x 28) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los productos que contienen drospirenona pueden suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A., Sabino de Arana 28, 4º 2º, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/21/1547/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo de 2021. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** -- **11. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos recubiertos con película [CN: 731440] **12. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** No incluido en la prestación farmacéutica del SNS. PVPiva: 14,05€. **13. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.