FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.- **Denominación:****Nombre****VEXA CD****Principios Activos**Drospirenona
Etinilestradiol**Forma Farmacéutica**Comprimidos **Recubiertos**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

20 MAY. 2020

N° Ref.: MT1368314.

Firma Profesional: _____

2.- **Composición:**

Cada comprimido recubierto amarillo (activo) contiene:

Drospirenona	3,000 mg
Etinilestradiol	0,030 mg

Excipientes: **Incluir listado de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

~~Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Lactosa monohidrato, Povidona, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogel, Óxido de hierro amarillo.~~

Cada comprimido recubierto rojo (placebo) contiene:

Excipientes: **Incluir listado de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

~~Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Colorante FD&C rojo N°40, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogel, Polisorbato 80, Colorante D&C rojo N°27, Colorante FD&C amarillo N°6, Colorante FD&C azul N°2 e.s.~~

Cada envase contiene:

21 comprimidos recubiertos de color amarillo con principios activos (comprimidos activos)

7 comprimidos recubiertos de color rojo sin principios activos (comprimidos inactivos o placebos)

3.- **Categoría**

Anticonceptivo oral (combinado)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.- Indicaciones:

Anticonceptivo Oral

5.- Posología:

Inicio del tratamiento.-

El envase calendario contiene 28 comprimidos recubiertos, 21 activos (color amarillo pálido) y 7 comprimidos recubiertos placebo (color rojo). Tomar el primer comprimido activo el día en que se inicia el ciclo menstrual (primer día de la hemorragia). Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días; (los 21 comprimidos de color amarillo seguidos de los 7 comprimidos de color rojo) tomarlos, en lo posible, siempre a la misma hora, la regla se debe presentar después de tomar el segundo o tercer comprimido de color rojo. Terminado el envase, recomenzar al día siguiente con un nuevo envase de 28 comprimidos recubiertos partiendo con el primer comprimido amarillo que indica el calendario.

Todos los comprimidos se deben tomar a la misma hora del día. Si un comprimido se olvida, tomarlo cuanto antes, apenas lo recuerde; si el atraso es menor de 12 horas, se mantiene el efecto protector. Si han transcurrido más de 12 horas de retraso, (o sea, más de 36 horas después del último comprimido ingerido), igualmente se deberá tomar este comprimido, aunque signifique tomar en ese día dos comprimidos a la vez; pero en este caso, se debe recurrir además, a un método anticonceptivo adicional durante los próximos 7 días. Si este olvido ocurre en el curso de la tercera semana (días 15 a 21), es preferible descartar inmediatamente todos los comprimidos restantes (7 ó menos de color amarillo y los 7 de color rojo) e inmediatamente comenzar con el próximo estuche sin hacer ninguna pausa. La regla se presentará después del segundo o tercer comprimido rojo este nuevo envase de 28 comprimidos.

Si la usuaria no experimenta hemorragia, deberá efectuar una prueba (test de embarazo) para descartar la posibilidad de embarazo antes de continuar el tratamiento.

6.- Farmacología:**Mecanismo de acción:**

La combinación oral de Etinilestradiol (estrógeno) y Drospirenona (progestágeno) disminuyen en el hipotálamo la secreción del factor de liberación de gonadotropina (GnRH), con lo cual se frena la liberación de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), inhibiendo de esta manera, la ovulación.

También provocan alteraciones en el endometrio previniendo la implantación del óvulo. El componente progestágeno produce un aumento de la viscosidad del mucus cervical dificultando la penetración del espermio. Drospirenona posee además actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide ligero.

7.- Farmacocinética:**Drospirenona.****Absorción:**

Tras la administración repetida, se absorbe de forma rápida y completa. Con una sola administración se alcanzan niveles séricos máximos de unos 35 ng/ml, 1-2 h tras la ingestión. La administración repetida durante un ciclo de tratamiento, da lugar a una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

concentración en fase de equilibrio de 60 ng/ml al cabo de 7-14 días. La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona es del 76-85 %. La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la biodisponibilidad.

Distribución:

Tras su administración oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de $1,6 \pm 0,7$ h y $27,0 \pm 7,5$ h, respectivamente. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3-5 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta a la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución medio aparente de la drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo:

Se metaboliza ampliamente tras su administración oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la 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 la drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4, según datos in Vitro

Eliminación:

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

Etinilestradiol:

Se absorbe rápida y completamente alcanzando la concentración máxima ($C_{máx}$) entre 1-2 horas después de la ingestión. Durante la absorción y primer paso hepático etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual (20-65%).

El Etinilestradiol se metaboliza también en una primera instancia en la pared intestinal, se une a las proteínas del plasma en un 98% se metaboliza en el hígado y se excreta a través de la orina y bilis.

8.- Información para su prescripción:

Antes de comenzar cualquier tratamiento con anovulatorios se debe efectuar un examen médico general exhaustivo de los órganos pelvianos, de las mamas, de la presión arterial y una investigación cuidadosa de la historia familiar.

En ocasiones puede observarse la ausencia de hemorragia menstrual después de terminado el envase. Antes de reiniciar el uso del anticonceptivo debe descartarse presencia de embarazo.

En mujeres predisuestas, el uso de anticonceptivos orales a veces puede inducir cloasma, se debe instruir a estas mujeres para evitar las exposiciones prolongadas a la luz del sol.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El riesgo de trombosis asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados aumenta con la edad y con el consumo importante de cigarrillos, por ello en todos los casos de mujeres mayores de 35 años que usan anticonceptivos orales debe aconsejarse firmemente abandonar el hábito de fumar.

Otros factores de riesgo son la obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes.

Interacciones:

Drogas como Modafinilo, fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, oxcabazepina etosuccimida y troglitazona incrementan el metabolismo de anovulatorios orales a través de una inducción enzimática en los microsomas hepáticos, disminuyendo su eficacia.

Los antibióticos griseofulvina, rifampicina, ampicilina y tetraciclinas, pueden disminuir la acción anovulatoria.

El ácido ascórbico y paracetamol incrementan la efectividad terapéutica de los anovulatorios, posiblemente por competencia con el etinilestradiol por la sulfatación en el tracto gastrointestinal.

Por otra parte, los anticonceptivos hormonales orales, aumentan los niveles plasmáticos de los corticosteroides, de la ciclosporina, teofilina e imipramina.

Antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), diuréticos ahorradores de potasio o heparina: el uso concurrente de estos medicamentos puede aumentar los niveles séricos de potasio debido a la actividad antiminerlocorticoidea de la drospirenona. Las mujeres que reciben un tratamiento diario a largo plazo con estos medicamentos deben chequear sus niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento.

Contraindicaciones.

Los anovulatorios orales que contienen estrógenos están contraindicados en el embarazo o sospecha, en personas con ictericia colestásica o con presencia de tumores hepáticos malignos o benignos personas que padezcan síndromes de Dubin-Johnson o Rotor, porfiria, neoplasias estrógeno-dependientes como cáncer de mama o endometrio, enfermedad coronaria o cardiovascular, sangramiento vaginal no diagnosticado. Se debe evaluar su uso en casos de desórdenes en el metabolismo de lípidos, migrañas, antecedentes de prurito durante el embarazo, herpes, cálculos biliares, diabetes, epilepsia, hipertensión, lupus eritematoso.

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben emplear en presencia de cualquiera de los cuadros que se indican a continuación. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento:

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej. infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej. angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Diabetes mellitus con síntomas vasculares,
- Hipertensión grave,
- Dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus).
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Los anovulatorios orales deben ser administrados con precaución en mujeres con diabetes mellitus, hipertensión, depresión mental, asma, epilepsia, migraña, disfunción renal o cardíaca, u otras condiciones influenciadas por la retención de líquidos. También se debe tener precaución en fumadoras o personas obesas.

Debe administrarse con precaución en personas con prolapso de la válvula mitral y con enfermedades gastrointestinales (inflamación, diarrea, ileostomía o con bypass yeyunoileal).

Los anovulatorios deben ser discontinuados 4 a 6 semanas antes de someterse a una cirugía, ya que éstos aumentan el riesgo de episodios tromboembólicos.

Los estrógenos y progestágenos pueden pasar a la leche y ser transmitidos al niño en pequeñas cantidades. También pueden afectar el suministro de leche si se administran inmediatamente después del parto, por lo que, es aconsejable dejar transcurrir al menos 6 semanas antes de tomarlos.

Advertencias:

El estado de ánimo alterado o deprimido y la depresión, son efectos no deseados o adversos bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales.

La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, y antes de que se tome la decisión de usar un AOC, en particular si contiene drospirenona, hay que sopesar los beneficios derivados de su uso con los posibles riesgos para cada mujer de forma individualizada. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si debe interrumpirse el AOC.

Trastornos circulatorios:

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer empieza a usar un AOC por primera vez o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo de por lo menos un mes sin haber tomado comprimidos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados con baja dosis de estrógenos (<50 ug de etinilestradiol) sin factores de riesgo conocidos para TEV, oscila entre 20 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo levonorgestrel) y 40 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo desogestrel/ gestodeno).

En comparación, la Incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años y de 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de TEV con AOC que contienen drospirenona es más alto que con AOC que contienen levonorgestrel (llamados preparados de segunda generación) y sería similar al riesgo con AOC que contienen desogestrel/ gestodeno (llamados preparados de tercera generación).

En varios estudios epidemiológicos se ha asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas. No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial trombótica/tromboembólica o de un accidente cerebrovascular pueden ser:

- Dolor y/o inflamación inusual y unilateral en extremidades inferiores
- Dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo
- Crisis de disnea de aparición repentina
- Episodios de tos de inicio repentino
- Cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada
- Pérdida repentina de visión, parcial o completa
- Diplopía
- Vértigo
- Colapso con convulsiones focales o sin ellas
- Debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo
- Trastornos motores
- Abdomen "agudo"
- Habla confusa o afasia.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas ~~venosas en usuarias de~~ AOC aumenta con:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- La edad
- Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido de antemano el uso de la píldora.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:

- La edad
- Tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- Dislipoproteinemia
- Hipertensión
- Migraña
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC.
- Enfermedad valvular cardíaca
- Fibrilación auricular.

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta asimismo la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras situaciones médicas que se han asociado a episodios vasculares adversos incluyen diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEXA CD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un accidente cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOC.

9.- Reacciones Adversas:

Entre los efectos adversos más comunes se encuentran: náuseas, vómitos, cloasma y otros cambios en la piel, dolor de cabeza, retención de agua, incremento de peso, mamas delicadas y cambios en la libido.

Amenorrea e intolerancia a los lentes de contacto, también son reacciones registradas. Algunas pacientes pueden experimentar depresión y otros cambios mentales.

Sistema Cardio-vascular: venas varicosas, trombosis venosa profunda, bochornos, hipertensión, palpitaciones, taquicardia, episodios tromboembólicos, tromboflebitis y vasodilatación.

Los anovulatorios orales aumentan el riesgo de cáncer cervical pero a su vez protegen de cáncer endometrial y ovárico.

10.- Información Toxicológica:

Sobredosis:

Sobredosis aguda de grandes dosis de anovulatorios en niños no han documentado efectos adversos graves excepto náuseas y vómitos. En mujeres puede haber sangramiento genital.

11.- Bibliografía:

- Drug Information –USP-DI.- 2004
 - Drug Facts and Comparisons.- 2000
 - The Merck Index. 13th Edition -2001
 - British National Formulary n° 46 (2003).
- Ethinylestradiol + drospirenone_CCSI_223_06_11_19

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL