

## MAXIMA

**Drospirenona 3 mg**

**Etinilestradiol 30 mcg**

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina - Venta bajo receta

### FÓRMULA

*Cada comprimido recubierto amarillo (con activo) contiene:*

Drospirenona 3 mg; Etinilestradiol 30 mcg.

Excipientes: Lactosa 62 mg; Almidón de maíz 14 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 12,57 mg;

Crospovidona 3,5 mg; Povidona 3,4 mg; Polisorbato 80 1,0 mg; Estearato de magnesio 0,5 mg;

Opadry amarillo 3,0 mg. Cada comprimido blanco (con placebo) contiene: Lactosa anhidra 89,5 mg;

Povidona 10,0 mg; Estearato de magnesio 0,5 mg; Opadry blanco 4,0 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

### INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

#### Farmacodinamia:

La acción contraceptiva de **Maxima**<sup>®</sup> Comprimidos Recubiertos (asociación Drospirenona-Etinilestradiol) se basa en distintos factores, siendo los más importantes, la inhibición de la ovulación y las modificaciones del endometrio. **Maxima**<sup>®</sup> es un preparado combinado de contracepción oral. En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades antimineralocorticoide. No presenta ningún efecto estrogénico, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a Drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona. De los estudios clínicos se deduce que, por las leves propiedades antimineralocorticoideas, **Maxima**<sup>®</sup> tiene un leve efecto natriurético. Mediante la administración de preparados combinados de contracepción oral en dosis más altas (50 mcg) de Etinilestradiol, se disminuye el riesgo de carcinoma ovárico y de endometrio. Si esto también es válido para preparados combinados de contracepción oral de menor dosis, aún está sujeto a confirmación.

#### Farmacocinética:

##### • Drospirenona

**Absorción:** administrada en dosis repetidas por vía oral, la Drospirenona se absorbe rápida y totalmente. Luego de una dosis oral única se alcanza el valor máximo en suero de aproximadamente 36 ng/ml en el lapso de 1 a 2 horas posteriores a la misma. Con dosis repetidas durante un ciclo de tratamiento, se obtienen concentraciones máximas de 60 ng/ml en 7 a 14 días. La biodisponibilidad absoluta de la Drospirenona es del 76 al 85%. La ingestión simultánea de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

**Distribución:** luego de la administración oral, los niveles de la Drospirenona en suero descienden en 2 etapas caracterizadas por tiempos medios de  $1,6 \pm 0,7$  horas y  $27,0 \pm 7,6$  horas. La Drospirenona se une con la albúmina del suero, no forma unión con la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHGB) ni con la globulina transportadora de corticoesteroides (CBG). Sólo del 3 al 5% de la concentración total del principio activo en suero se presenta como esteroide libre. El aumento de la SHGB inducido por el Etinilestradiol no influye sobre la unión de la Drospirenona con las proteínas

del suero. El volumen aparente de distribución de la Drospirenona asciende a  $3,7 \pm 1,2$  l/kg del peso corporal.

**Metabolismo:** la Drospirenona se metaboliza en su mayor parte después de la administración oral. Los principales metabolitos en plasma son: la forma ácida de la Drospirenona, que se forma por apertura del anillo lactónico y el 4,5-dihidro- drospirenona-3-sulfato, ambos formados sin intervención del sistema P450. Basándose en ensayos in vitro, la Drospirenona se metaboliza en pequeñas cantidades a través del citocromo P450 3A4.

**Eliminación:** el valor de la depuración metabólica de la Drospirenona en suero asciende a  $1,6 \pm 0,2$  ml/min/kg de peso corporal. La Drospirenona inmodificada solo se elimina en trazas. Los metabolitos de la Drospirenona se eliminan con la materia fecal y la orina en una relación aproximada de 1,2 a 1,4. La vida media de eliminación de los metabolitos a través de la orina y la materia fecal es de aproximadamente 40 horas.

#### • Etinilestradiol

**Absorción:** al cabo de la ingestión, el Etinilestradiol se absorbe rápida y completamente. Después de la administración oral de 30 mcg, se logra un valor máximo de concentración en plasma de 100 pg/ml en 1 a 2 horas. El Etinilestradiol está sometido a un fuerte efecto de primer paso, cuya intensidad varía individualmente. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 45%.

**Distribución:** el Etinilestradiol tiene un volumen aparente de distribución de 5 l/kg de peso corporal y se une aproximadamente en un 98% a las proteínas del plasma. El Etinilestradiol induce la síntesis de las globulinas SHGB y CBG en el hígado. Durante el tratamiento con 0,03 mg de Etinilestradiol la concentración en plasma de SHGB aumenta de 70 a aproximadamente 350 nmol/l. El Etinilestradiol pasa en reducida cantidad a la leche materna (0,02% de la dosis).

**Metabolismo:** el Etinilestradiol no se elimina en forma inalterada. Los metabolitos se eliminan a través de la orina y la bilis en una relación 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día. La vida media de eliminación asciende a 20 horas.

### POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben ingerirse todos los días aproximadamente a la misma hora, con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos se extraen siguiendo el sentido de la flecha indicada en el envase hermético que los contiene (blíster), comenzando siempre con el primer comprimido de color amarillo y, al finalizar éstos, al día siguiente y sin ninguna interrupción se toma un comprimido por día de color blanco hasta finalizar el envase. Debe ingerirse diariamente un comprimido durante 28 días consecutivos. Al día siguiente de la toma del último comprimido de un envase se comienzan a tomar los comprimidos del blíster siguiente. Por lo general un sangrado similar al menstrual se produce luego de la toma del último comprimido de color amarillo.

#### Cómo comenzar la toma de Maxima® Comprimidos Recubiertos:

- **Sin toma anterior de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior):** se debe comenzar con la toma de los comprimidos el 1er. día del ciclo biológico (es decir el primer día del sangrado menstrual).
- **Cambio desde un preparado monofásico gestagénico (micropíldora, inyectable, implante):** en caso de estar tomando un anticonceptivo de gestágeno sólo (micropíldora) puede efectuarse el cambio en cualquier día; el cambio desde un implante se efectúa el día de retiro del mismo y desde un preparado inyectable, el día que debería aplicarse la siguiente inyección.
- **Después de un aborto en el primer trimestre:** la ingestión puede comenzarse inmediatamente, no siendo necesarias en este caso medidas anticonceptivas adicionales.
- **Después de un alumbramiento o un aborto en el segundo trimestre:** deberá indicarse a la paciente el comienzo de la ingestión en los 21 o 28 días posteriores a un alumbramiento o un aborto en el segundo trimestre. En caso de comenzar más tarde, la paciente debe emplear adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días. Si ya se mantuvieron relaciones

sexuales, debe excluirse la posibilidad de un embarazo antes de comenzar la ingestión o esperar el primer sangrado menstrual.

**Cómo proceder en caso de olvidarse de la toma de los Comprimidos Recubiertos Amarillos (con sustancias activas, con hormonas):** si el olvido de ingerir el fármaco es notado dentro de las 12 horas de la hora habitual de ingestión, el comprimido recubierto debe ingerirse inmediatamente. Los siguientes comprimidos recubiertos deben ingerirse nuevamente a la hora acostumbrada. En este caso, no merma la protección anticonceptiva. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, el efecto anticonceptivo ya no está completamente asegurado. En caso de tomas no realizadas, principalmente deben tenerse en cuenta dos puntos: 1). No debe interrumpirse la toma de los comprimidos recubiertos por un lapso mayor de 7 días. 2). A fin de completar una protección anticonceptiva, es decir, lograr una supresión del sistema hipotálamo-hipófisis- ovario, es necesario tomar comprimidos recubiertos durante 7 días.

De este modo, pueden impartirse las siguientes recomendaciones para la práctica diaria: *Semana 1:* se deberá recuperar lo antes posible la toma, aunque esto signifique tomar dos comprimidos recubiertos simultáneamente. Se podrá posteriormente continuar con la toma habitual, pero en los próximos 7 días deberán emplearse medidas anticonceptivas adicionales, por ejemplo: uso de preservativo. Si se han tenido relaciones sexuales en la semana anterior a la ingestión obviada, deberá considerarse la posibilidad de un embarazo. El riesgo de un embarazo es tanto mayor, cuantos más comprimidos recubiertos dejaron de tomarse y cuanto más cerca se encuentre de los intervalos sin ingestión de sustancias activas. *Semana 2:* deberá recuperar lo antes posible la toma, aunque esto signifique ingerir dos comprimidos recubiertos simultáneamente. La toma posterior debe efectuarse en el horario habitual. *Semana 3:* dado el próximo intervalo de ingestión de 7 días con placebo ya no puede garantizarse una completa protección anticonceptiva. Aunque puede evitarse la merma del efecto anticonceptivo a través de una adaptación del esquema de ingestión. En caso de cumplir la forma de proceder siguiente, no existe, por ello, necesidad de emplear medidas anticonceptivas adicionales siempre y cuando en los 7 días anteriores al comprimido obviado, se haya cumplido correctamente con la ingestión de los mismos; si no fue así, debe proceder como lo fue descrito en el punto 1, empleando además, medidas adicionales de protección en los próximos 7 días: se deberá realizar lo antes posible la ingestión, aunque esto signifique ingerir dos comprimidos recubiertos simultáneamente. Se continúa posteriormente con la toma habitual, se dejan sin tomar los 7 comprimidos recubiertos placebo de color blanco y se continúa directamente con la toma de los comprimidos recubiertos del próximo blíster. Probablemente no se produzca el sangrado normal hasta terminar el blíster, aunque es posible que se presente algún goteo durante la toma de los comprimidos recubiertos.

**Cómo proceder en caso de vómitos o diarrea:** si se sufre de vómitos o diarrea en las primeras 3 a 4 horas después de la toma de uno de los comprimidos recubiertos de color amarillo es factible que el organismo no absorba completamente el principio activo. Por ello, debe tomarse a la brevedad otro comprimido recubierto.

## CONTRAINDICACIONES

Los preparados combinados de contracepción oral no deben administrarse en las circunstancias indicadas a continuación. Si alguno de los trastornos enunciados se presentara por primera vez durante la toma del preparado combinado, debe discontinuarse inmediatamente el mismo.

### No deben administrarse en caso de:

- Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, actuales (con anticoagulantes) o previas.
- Trombosis arteriales anteriores o existentes (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) u otros trastornos (por ejemplo, angina de pecho y ataques isquémicos pasajeros).

- Presencia de un factor de riesgo grave de trombosis arterial: Diabetes *mellitus* con compromiso vascular; Hipertensión grave; Grave trastorno del metabolismo lipídico (dislipoproteinemia intensa); Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales, como resistencia a PCA (proteína C activada), deficiencia de antitrombina 111, de proteína-e, proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolonga
- Grave afección hepática existente o anterior, hasta tanto no se hayan normalizado los valores del funcionamiento hepático.
- Grave insuficiencia renal o disfunción renal aguda.
- Tumores hepáticos existentes o anteriores, benignos o malignos.
- Patologías malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las glándulas mamarias, si son influidas por hormonas sexuales.
- Hemorragias vaginales no habituales de origen no diagnosticado.
- Migraña con síntomas neurológicos focales en la anamnesis.
- Hipersensibilidad frente a uno de los principios activos o excipientes contenidos en los comprimidos recubiertos.

Etinilestradiol/drospirenona está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Al estar en presencia de alguna de las patologías / factores de riesgo, deberán evaluarse las ventajas de un preparado combinado anticonceptivo oral frente a los posibles riesgos que puedan surgir para la paciente y exponerle los mismos, antes de que la paciente se decida a tomarlos.

En caso de desmejorar o presentarse una primera manifestación de alguna de las patologías o factores de riesgo abajo mencionados, la paciente debe acudir a su médico.

Este último deberá entonces decidir, si ha de discontinuarse la ingestión del fármaco.

En estudios epidemiológicos pudo establecerse una relación entre el uso de preparados combinados de contracepción oral y un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos venosos (trombosis de venas profundas, embolias pulmonares) y arteriales (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio). Estos estudios han demostrado que el riesgo de tromboembolias venosas (TEV) aumenta con la administración de anticonceptivos orales. La incidencia estimada de TEV en pacientes que usan anticonceptivos orales con reducida dosis de estrógenos (< 50 mcg de Etinilestradiol) es de hasta 10-15 casos en 100.000 años-mujer comparado con hasta 4 casos por 100.000 años-mujer en quienes no lo usan; aunque este riesgo es menor que el que se presenta en un embarazo (es decir, 60 casos por 100.000 años-mujer). Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes. El TEV puede ser mortal en 1-2 % de los casos.

En pacientes usuarias de anticonceptivos orales, rara vez se informó de trombosis en otros segmentos de vasos sanguíneos, por ejemplo, en las venas y arterias del hígado, mesenterio, riñón o retina. No existe consenso, si tales episodios guardan relación con la ingestión de anticonceptivos hormonales.

Si se ha iniciado un tratamiento anticoagulante, debe instaurarse un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

**Los síntomas de una trombosis venosa o arterial pueden ser:** dolores no habituales o hinchazón en una pierna; dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar, aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

**Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:** dolor agudo en el pecho, posiblemente con irradiación hacia el brazo izquierdo; repentina fatiga respiratoria rápida injustificadas; tos repentina

que puede estar asociada a hemoptisis; aturdimiento intenso o mareo: latidos cardíacos acelerados o irregulares. Cefalea intensa o continua no habitual; repentina pérdida de visión parcial o total; diplopía; disartria o afasia; vértigo; colapso con o sin ataque de epilepsia; pérdida de fuerza o debilidad en una mitad del cuerpo; trastornos de la motricidad; abdomen agudo.

Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "falta de aliento", "tos") son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

**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 un ojo o en ambos: cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida: pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

**Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:** Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón: malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago: sensación de plenitud, indigestión o ahogo: sudoración, náuseas, vómitos o mareo: debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento: latidos cardíacos acelerados o irregulares.

**El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en pacientes usuarias de preparados combinados de contracepción oral aumenta con:** Obesidad (índice de masa corporal(IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>), mayor edad; una anamnesis familiar positiva (manifestación de episodios tromboembólicos venosos en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). En caso de sospechar una predisposición hereditaria, debe efectuarse una consulta con un especialista, antes de decidir respecto a la administración de un preparado combinado de contracepción oral; inmovilización más prolongada, en caso de intervención quirúrgica mayor. En estos casos se recomienda discontinuar el anticonceptivo oral (en caso de una intervención quirúrgica planificada al menos 4 semanas antes) y reiniciar la toma, en general, aproximadamente 2 semanas después de iniciado el total de actividades. Debe considerarse una tromboprolifaxis en caso de que la ingestión de los comprimidos recubiertos no se haya interrumpido a tiempo: adiposidad; respecto de la eventual importancia de várices y tromboflebitis superficial en la primera manifestación o evolución progresiva de una trombosis venosa, no existe consenso.

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.

**El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales al usar preparados combinados de contracepción oral aumenta con:** Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>), 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), mayor edad; tabaquismo (se debe recomendar dejar de fumar a aquellas mujeres mayores de 35 años que desean utilizar un preparado combinado de anticoncepción oral); migraña, trastornos metabólicos de los lípidos; hipertensión arterial; afección de las válvulas cardíaca; fibrilación auricular.

La presencia de un grave factor de riesgo o múltiples factores de riesgo para afecciones de vasos venosos o arteriales, también pueden ser una contraindicación. También aquí debe considerarse la posibilidad de una terapia anticoagulante.

Las pacientes usuarias de preparados combinados de contracepción oral deben ser especialmente advertidas de acudir al médico al presentarse eventuales indicios de una trombosis. En caso de sospecha o diagnóstico de trombosis debe discontinuarse la toma del preparado combinado de contracepción oral y, a raíz del potencial teratogénico del tratamiento anticoagulante, instaurar adecuadas medidas preventivas alternativas.

**Otras patologías, en las que pueden presentarse complicaciones de vasos sanguíneos, son:** diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome urémico hemolítico y enteropatía inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Un aumento de frecuencia y gravedad de ataques de migraña bajo la aplicación de un preparado combinado de contracepción oral (que puede ser un indicio para un episodio cerebrovascular) puede ser la causa para la inmediata interrupción de la toma del fármaco.

**Otras patologías:** en pacientes que ingieren **Maxima**<sup>®</sup> y simultáneamente otros fármacos con potencial para aumentar el potasio en suero, como por ejemplo inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA), antagonistas de receptores de angiotensina 11, antagonistas de la aldosterona, diuréticos retenedores de potasio o antiinflamatorios no esteroideos en terapias prolongadas, debe controlarse el potasio en suero durante el primer ciclo de administración.

En pacientes con insuficiencia renal puede estar limitada la capacidad de eliminar el potasio. La ingestión de Drospirenona no demostró influencia decisiva sobre el contenido de potasio en suero de pacientes con leves disfunciones renales, hasta las de mediana gravedad. A pesar de ello debe vigilarse cuidadosamente a estas pacientes bajo ingestión adicional de fármacos retenedores de potasio en relación a la hipercalemia.

Los pacientes que padecen de hipertrigliceridemia u ostentan antecedentes familiares pueden presentar un riesgo incrementado de contraer pancreatitis bajo el suministro de preparados combinados de contracepción oral.

Aunque se informó de muchas pacientes que con la ingestión de preparados combinados de contracepción oral presentaron un leve aumento de presión arterial, son escasos los casos de aumento de presión arterial relevantes clínicamente.

Solo en estos casos aislados se requiere una inmediata interrupción de la ingestión del contraceptivo oral combinado. No pudo comprobarse una relación sistemática entre la administración de preparados combinados de contracepción oral y una hipertensión arterial clínicamente relevante. Pero si en estos casos se observaron valores de presión arterial aumentados en forma permanente o si el aumento es significativo, sin ceder con la correspondiente terapia, debe discontinuarse la ingestión del fármaco. Si resulta conveniente puede retomarse la ingestión de los preparados combinados de contracepción oral al normalizarse los valores de presión arterial tratada adecuadamente.

Según lo informado las siguientes patologías surgen o se intensifican con la ingestión del contraceptivo combinado oral, aunque hasta el momento no pudo comprobarse fehacientemente la relación con el fármaco mencionado: ictericia colestásica y/o prurito, colelitiasis, porfiria, LES, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham.

Las disfunciones hepáticas agudas o crónicas hacen necesaria interrumpir la ingestión del preparado combinado de contracepción oral, hasta que los índices de la función hepática se hayan normalizado nuevamente. También es necesario discontinuar la ingestión del preparado mencionado a causa de una recidiva de ictericia colestásica y/o prurito debido a colestasis que haya surgido en un embarazo anterior o durante la administración de hormonas sexuales esteroideas.

En raros casos se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AHC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales

potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AHC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

Con el uso de dosis altas de AHC (SO  $\mu$  de Etinilestradiol) el riesgo de cáncer de ovario y endometrio se reduce, aunque aún no se ha confirmado que esto se pueda extrapolar a dosis menores de AHC. Aunque los anticonceptivos orales combinados pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen indicios para modificar la posología en las pacientes diabéticas que ingieren los mismos. Pero se debe vigilar cuidadosamente a esas pacientes sobre todo en la primera etapa de administración.

Con la ingestión de estos preparados también se informó un agravamiento de: depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Ocasionalmente pueden presentarse cloasmas, especialmente en pacientes con antecedentes de cloasma gravídico; por ello las mujeres con esa predisposición no deben exponerse directamente a la radiación solar o ultravioleta si ingieren anticonceptivos combinados.

Previo a la nueva o repetida prescripción de **Maxima**<sup>®</sup> debe efectuarse un exhaustivo control médico y exclusión de un embarazo. Además, se debe recalcar que la ingestión de anticonceptivos orales no ofrece protección alguna frente a una infección HIV-SIDA u otras patologías de transmisión sexual. Con todos los preparados combinados de anticoncepción oral pueden presentarse sangrados inesperados (menstruaciones abundantes o espontáneas), ante todo en los primeros meses. Por ello es aconsejable realizar el diagnóstico después de la etapa de acostumbramiento de aproximadamente tres ciclos.

En caso de persistir el sangrado irregular o si se presentan trastornos del ciclo hasta entonces regulares, debe considerarse causas no hormonales y tomarse las medidas necesarias de diagnóstico, a fin de excluir una afección maligna o un embarazo. Esto también puede incluir un legrado.

Si el anticonceptivo oral combinado se tomó respetando la posología, un embarazo es poco probable. Sin embargo, si la toma no se efectuó regularmente o hubo dos faltas consecutivas del sangrado menstrual, debe excluirse la posibilidad de un embarazo antes de continuar con la ingestión del preparado combinado.

Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Etinilestradiol/Drospirenona pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Etinilestradiol/Drospirenona, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de 6/21 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.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AHC.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AHC, pero los datos relativos a su asociación con los AHC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

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

Aunque los AHC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario alterar la pauta terapéutica en diabéticas que usan AHC a dosis bajas (con < 0,05 mg de Etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AHC. Durante el uso

de AHC se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras están tomando AHC.

**Alanina aminotransferasa elevada**

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con Etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. 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.

### **Interacciones con medicamentos**

***Influencia de otros medicamentos sobre Maxima® Comprimidos Recubiertos:*** las interacciones medicamentosas que provocan un aclaramiento aumentado de hormonas sexuales pueden provocar hemorragias espontáneas y falta de efectividad del anticonceptivo oral.

***Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AHCs (reducen la eficacia de los AHCs por inducción enzimática), p.ej.:*** Ese efecto fue comprobado para hidantoínas, fenitoina, barbitúricos, bosentan, primidona, carbamazepina y rifampicina. Se sospecha asimismo de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato, medicamentos para el VIH, ritonavir, nevirapina y efavirenz y, también posiblemente, felbamato, griseofulvina, topiramato y productos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y fármacos que contengan hipérico. El mecanismo de esta interacción parece deberse a las propiedades de inducción de enzimas hepáticas de estos fármacos. Por lo general recién se alcanza la inducción enzimática máxima en 2 a 3 semanas, pudiendo perdurar hasta 4 semanas o más, después de discontinuar la administración del fármaco. Asimismo, se informó de la falta de efectividad de anticonceptivos orales bajo la toma de antibióticos como las ampicilinas y las tetraciclinas, aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo de esa interacción medicamentosa.

Las pacientes tratadas por un corto plazo (hasta una semana) con un fármaco de los antes mencionados, deberán emplear métodos anticonceptivos adicionales además de la toma del anticonceptivo oral combinado, es decir, durante la administración de los medicamentos mencionados y los 7 días posteriores al cese de la administración.

Las pacientes tratadas con rifampicina deberán usar además del preparado anticonceptivo combinado, un método adicional de barrera durante el tratamiento con rifampicina y por los siguientes 28 días. Si debe continuarse con la toma de medicación acompañante aún después de terminar los comprimidos con sustancias activas de un blíster, se deberá comenzar inmediatamente con la toma de los comprimidos con sustancias activas del próximo blíster, omitiendo los comprimidos placebo.

En el caso de mujeres que deban tomar por un lapso más prolongado medicamentos con inducción de actividad enzimática hepática, es válida la prescripción médica de aumentar la dosis de esteroides anticonceptivos. Los principales metabolitos de la Drospirenona se forman en el plasma humano sin participación del sistema citocromo P450. Por ello, es poco probable, que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la Drospirenona.

***Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHCs:*** Cuando se administran conjuntamente con AHCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores



del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos. **Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):** La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos. En un estudio a dosis múltiples con una combinación de Drospirenona (3 mg/día) / Etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración conjunta con ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4) durante 10 días, aumentó el AUC(0-24h) de la Drospirenona y el Etinilestradiol 2,7 y 1,4 veces, respectivamente. Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de Etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de Etinilestradiol.

**Interacciones farmacodinámicas:** El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por tanto, las mujeres que tomen Etinilestradiol/Drospirenona deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Etinilestradiol/Drospirenona puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de Drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. No obstante, no ha sido estudiado el uso concomitante de Etinilestradiol/Drospirenona Diario STADA con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

**Efecto de la asociación Drospirenona / Etinilestradiol, sobre otros medicamentos:** los estudios in vitro para la inhibición, así como los estudios in vivo para la interacción en mujeres, a las que se les administró omeprazol como sustancia marcadora, demostraron que la Drospirenona presenta escasa tendencia de accionar sobre el metabolismo de otros fármacos. Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina). **Otras interacciones:** en pacientes que utilicen **Maxima®** y simultáneamente otros fármacos con capacidad potencial para aumentar el potasio en suero, como, por ejemplo, inhibidores de la ECA, antagonistas de receptores de angiotensina 11, antagonistas de la aldosterona, diuréticos retenedores de potasio o antiinflamatorios no esteroideos en terapias prolongadas, debe controlarse el potasio en suero durante el primer ciclo de administración.

**La administración de esteroides anticonceptivos puede influir los resultados de determinados ensayos de laboratorio:** los parámetros bioquímicos de las funciones hepáticas, tiroideas, suprarrenales y renales, así como los niveles en plasma de las proteínas fijadoras de corticoesteroides y las fracciones lipídicas y lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de hidratos de carbono, así como los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Aunque en general estas variaciones se mantienen dentro del rango normal. La Drospirenona da lugar a una mayor actividad de renina en plasma y de la aldosterona en plasma a causa de su leve efecto antiminerlocorticoide.

**Embarazo y lactancia:** durante el embarazo no debe ingerirse **Maxima•** Comprimidos Recubiertos. En caso de que se produzca un embarazo durante la toma de **Maxima®** Comprimidos Recubiertos debe discontinuarse inmediatamente su administración. En amplios estudios epidemiológicos no se demostró un riesgo aumentado de malformaciones en niños cuyas madres habían ingerido

anticonceptivos combinados orales antes del embarazo, ni tampoco un efecto teratogénico en caso de ingestión accidental del anticonceptivo combinado oral en los primeros meses de embarazo. Con este medicamento no se realizaron tales estudios.

Con base a estudios clínicos con animales que demuestren efectos indeseados en el embarazo y lactancia, no pueden excluirse efectos hormonales indeseados. Aunque de las experiencias generales con anticonceptivos orales combinados no resultaron indicios de efectos indeseados en el ser humano. Los datos disponibles para la administración de la asociación Drospirenona / Etinilestradiol durante el embarazo son demasiado escasos como para permitir deducciones con respecto a los efectos negativos de **Maxima**® Comprimidos Recubiertos sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta ahora no se dispone de datos epidemiológicos relevantes. La lactancia puede verse influida por los preparados combinados de anticoncepción oral, dado que estos pueden ocasionar una disminución de la cantidad de leche y una modificación en su composición. Por ello en general, no debe recomendarse la administración de anticonceptivos orales combinados antes de dejar de amamantar.

Pequeñas cantidades de los anticonceptivos esteroideos y/o de sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y tener un efecto sobre el niño.

### REACCIONES ADVERSAS

Bajo la toma de Drospirenona / Etinilestradiol en Comprimidos Recubiertos orales pueden observarse los siguientes efectos colaterales.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10) >	Poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100) >	Raros (> 10.000 a < 1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico			Asma Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Ánimo depresivo	Aumento de la libido, disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas		
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera/Hipacusia
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA)
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos, Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, eccema, prurito, alopecia	Eritema nodoso Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteración de la secreción vaginal, candidiasis vulvovaginal, trastornos menstruales, hemorragia intermenstrual, dolor mamario, mastalgia	Vaginitis, Aumento del tamaño de las mamas, infección vaginal	Secreción mamaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquido, modificación del peso (aumento, disminución)	

**Se informó sobre los siguientes efectos indeseados de pacientes usuarias de preparados combinados de anticoncepción oral:**

Tromboembolias venosas; tromboembolias arteriales; hipertensión arterial; tumores hepáticos; surgimiento o agravamiento de patologías asociadas a la ingestión de anticonceptivos orales, pero cuya causa no está claramente determinada: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis, miomas uterinos, porfiria, LES, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestásica; cloasma. La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos hormonales presenta un leve aumento. Dado que en mujeres menores a 40 años el cáncer de mama no es frecuente, el riesgo de contraer cáncer de mama es reducido en relación al riesgo total. La causalidad en relación al uso de anticonceptivos orales combinados es desconocida.

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hasta el momento no se dispone de experiencia respecto de sobredosis con la fórmula Drospirenona / Etinilestradiol en Comprimidos Recubiertos. Partiendo de las experiencias generales en base a los preparados combinados de anticoncepción oral pueden presentarse eventualmente los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en mujeres jóvenes, un leve sangrado vaginal. No existe antídoto; en caso necesario se realiza una terapia sintomática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/ 2247.

Hospital Dr. Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

### **PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 28 Comprimidos Recubiertos (21 Comprimidos Recubiertos Amarillos y 7 comprimidos Recubiertos blancos).

### **CONSERVACIÓN**

**Mantener a temperatura ambiente hasta 25°C al abrigo de la luz y humedad.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, MAXIMA® DEBE SER MANTENIDO**

**FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL**

**NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.772.

Elaborado en Austria Norte 1277, Barrio Los Troncos del Talar, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Carla Antonella Tizzoni - Farmacéutico.

### ***PharmaDorf®***

Pharmadorf S.A.

[www.pharmadorf.com.ar](http://www.pharmadorf.com.ar)

Av. Castaños 3222, CABA, Argentina.

Tel (54-11) 5218-2511

Reporte cualquier evento adverso al correo:

[farmacovigilancia@pharmadorf.com.ar](mailto:farmacovigilancia@pharmadorf.com.ar)

prospecto aprobado por la ANMAT Disposición DI-2021-6394-APN-ANMAT#MS (30/08/2021)