

MAXIMA MD24

Drospirenona 3 mg

Etinilestradiol 20 mcg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina - Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto Rosa (con activo) contiene:

Drospirenona 3 mg; Etinilestradiol 20 mcg.

Excipientes: Lactosa 44,0 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 38,4 mg; Povidona 6,0 mg; Croscarmelos Sódica 1,2 mg; Polisobarto 80 0,9 mg; Estearato de magnesio 0,5 mg; Opadry Rosa 2,82 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. Tratamiento de los síntomas del trastorno premenstrual disfórico en mujeres que elijan utilizar un anticonceptivo oral como método anticonceptivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Farmacodinamia

Los anticonceptivos orales inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH y la inhibición del pico de LH que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Los anticonceptivos orales tienen acción farmacológica sobre los tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona.

La acción anticonceptiva de **Maxima MD 24[®]** comprimidos recubiertos (asociación Drospirenona-Etinilestradiol) se basa en la inhibición de la ovulación. **Maxima MD 24[®]** es un preparado combinado de contracepción oral.

En dosis terapéuticas Drospirenona también presenta propiedades antiandrógenas y leves propiedades antimineralocorticoides. No presenta ningún efecto estrogénico, glucocorticoide ni antiglucocorticoide. Esto otorga a la Drospirenona un perfil farmacológico muy similar al de la hormona biológica progesterona.

De los estudios clínicos se deduce que, por las leves propiedades antimineralocorticoides, **Maxima MD 24[®]** tiene un leve efecto natriurético.

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 $3,7 \pm 1,21$ /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. 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. 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

Maxima MD 24® contiene: 24 Comprimidos Recubiertos Rosas Activos y 4 Comprimidos Recubiertos Blancos Placebo en un blíster calendario.

Los comprimidos deben ingerirse todos los días aproximadamente a la misma hora, con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos se extraen siguiendo el orden indicado en el envase hermético que los contiene (blíster), comenzando siempre con el primer comprimido de color rosa 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 del siguiente envase. Por lo general un sangrado similar al menstrual se produce luego de la toma del último comprimido de color rosa.

Cómo comenzar la toma de Maxima MD 24® Comprimidos Recubiertos:

- **Sin toma anterior de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior):** Se debe comenzar con la toma de los comprimidos el primer día del ciclo biológico (es decir el primer día del sangrado menstrual).
- **Cambio desde otro anticonceptivo oral combinado:** Comenzar el tratamiento con **Maxima MD 24®** al día siguiente de la toma del último comprimido de un envase anterior o luego de la toma del último comprimido de placebo de un envase anterior.
- **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 14 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 Rosas (con sustancias activas, con hormonas): la paciente debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes a la hora habitual. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca se encuentre del intervalo usual sin medicación, mayor es el riesgo de embarazo. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas la mujer debe tomar el mismo tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez (debiendo tomar los siguientes a la hora habitual) y debe utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los primeros 14 días de la toma.

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 rosa, 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 ej. angina de pecho y ataques isquémicos transitorios).
- 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 anticardiolípidos, 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 TEVs 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.

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/m²).
- 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:
- Obesidad.
- 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/m²), 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 MD 24®** y simultáneamente otros fármacos con potencial para aumentar el potasio en suero, como por ej. 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 hipercaliemia.

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, herpes gravídico, hipoacusia por otoesclerosis. 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 μ 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 MD 24**[®] 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.

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 MD 24® 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 o recurrir a un método anticonceptivo de barrera.

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 AOCs (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 AL T. 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 MD 24®** y simultáneamente otros fármacos con capacidad potencial para aumentar el potasio en el 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 antimineralocorticoide.

Embarazo y lactancia: durante el embarazo no debe ingerirse **Maxima MD 24®** Comprimidos Recubiertos.

En caso de que se produzca un embarazo durante la toma de **Maxima MD 24®** 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.

En 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 MD 24®** 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.

Algunos estudios epidemiológicos han reportado aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino en las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales a largo plazo, pero se cuestiona en qué medida esta observación no es imputable o esté ligada al comportamiento sexual y a otros factores como el papilomavirus humano (HPV). A través de un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR=1,24) de cáncer de mama en las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral. Este aumento del riesgo desaparece progresivamente en el transcurso de los diez años posteriores a la suspensión del anticonceptivo oral. Siendo el cáncer de mama poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el número de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias habituales o nuevas de anticonceptivos orales se mantiene bajo en relación al riesgo global de cáncer de mama.

Esos estudios no aportan ningún elemento a favor de una relación de causalidad. El aumento del riesgo podría ser producto de un diagnóstico más precoz en las usuarias de anticonceptivos orales, de sus efectos biológicos, o de ambas variables juntas. El cáncer de mama en mujeres que utilizan anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser diagnosticados en un estadio clínico menos avanzado que en las mujeres que jamás lo utilizaron.

Se han reportado unos pocos casos de tumores hepáticos benignos y aún menor cantidad de tumores hepáticos malignos en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. En algunos casos aislados, estos tumores se manifiestan como hemorragias intraabdominales que pueden poner en riesgo la vida. En caso de presentarse dolores en la parte superior del abdomen, aumento del volumen del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en las mujeres bajo anticoncepción hormonal, el diagnóstico diferencial debe tener en consideración de un tumor hepático.

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 o ingestión accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

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.

INFORMACIÓN PARA LA MUJER: INSTRUCCIONES DE USO

Estimada paciente: lea atentamente las siguientes instrucciones de uso, dado que contienen información importante a tener en cuenta al usar este medicamento. En caso de duda consulte a su médico. ¿Qué es **Maxima MD 24®**? **Maxima MD 24®** es un fármaco anticonceptivo ("píldora"). Las "píldoras" que contienen dos hormonas se denominan preparados combinados. Cada Comprimido Recubierto Rosa contiene dos hormonas sexuales femeninas en cantidad reducida, o sea Drospirenona (una hormona con efecto similar al cuerpo lúteo biológico) y Etinilestradiol (una hormona con efecto estrogénico). Debido a su reducido contenido de hormonas, **Maxima MD 24®** pertenece al grupo de las micropíldoras.

Maxima MD 24® contiene: 24 Comprimidos Recubiertos Rosas Activos y 4 Comprimidos Recubiertos Blancos Placebo en un blíster calendario.

Dado que todos los Comprimidos Recubiertos Rosas de un blíster de ciclo contienen ambas hormonas en idénticas cantidades, esta "píldora" también se denomina "preparado monofásico". Los Comprimidos Blancos contienen sustancias inertes (placebo) y tienen como finalidad mantener las tomas diarias evitando los olvidos.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 28 Comprimidos Recubiertos (24 Comprimidos Recubiertos Rosas y 4 comprimidos Recubiertos blancos).

CONSERVACIÓN

Proteger de la luz y humedad, a temperatura ambiente hasta 25°C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, MAXIMA MD24® 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

Av. Castañares 3222, CABA, Argentina.

Tel (54-11) 5218-2511

Reporte cualquier evento adverso al correo:

farmacovigilancia@pharmadorf.com.ar

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