

					
Material type:	Leaflet	Drawing #:	P030	Scale:	100%
Dimensions:	222 x 340 mm	LICONSA			
		LEON FARMA		X	
Launch:		Customer change:	X	Internal change:	
Material #/ Product :	542944-01 PR DR-EE MAXIMA 3-0,03 X21 + 7 PHARMAD AR				
Laetus #:	20913	Date:	06.06.17	Substitutes mat. #:	****
Version:	D	Pantones:	black	2415	
Folded:	YES	X	170 x 37		
	NO				

(*) Customer:	
Signature:	
Date:	
Quality Assurance:	
Signature: APROBADO Por cezquerro fecha 9:33 , 06/06/2017	
Drawed by:	
 José M^{re} González	

Comprimidos Recubiertos
Industria Española
EXPENDIO 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; Polisobarto 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** 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** 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 antigluccorticoide. 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** tiene un leve efecto natriuretico.

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 ± 0,7 horas y 27,0 ± 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 corticosteroides (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 ± 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 ± 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 SHBG 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 (blister), 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 blister 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 los 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

Maxima

Drospirenona 3 mg

Etinilestradiol 30 mcg

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:* se 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, se debe proceder como lo 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 blister. Probablemente no se produzca el sangrado normal hasta terminar el blister, 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 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; Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosas o arteriales, como resistencia a PCA (proteína-C activada), deficiencia de antitrombina III, de proteína-C, proteína-S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico). •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.

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 los usan; aunque este riesgo es menor que el que se presenta en un embarazo (es decir, 60 casos por 100.000 años-mujer).

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 agudo en el pecho, posiblemente con irradiación hacia el brazo izquierdo; repentina fatiga respiratoria; tos repentina; cefalea intensa o continua no habitual; repentina pérdida de visión parcial o total; diplopia; 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.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en pacientes usuarias de preparados combinados de contracepción oral aumenta con: 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 de 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 tromboprofilaxis 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.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales al usar preparados combinados de contracepción oral aumenta con: 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); 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** 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 II, 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 hipercalémia.

Los pacientes que padecen de hipertigliceridemia 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 observan 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. 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.



