

JADE MD

Drospirenona 3 mg · Etinilestradiol 0,02 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA



Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto rojo (activo) contiene: Drospirenona 3,000 mg, Etinilestradiol 0,020 mg.

Excipientes: Estearato de magnesio 0,4 mg; Povidona 3,2 mg; Croscarmelosa sódica 3,2 mg; Almidón pregelatinizado 4,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,0 mg; Lactosa Monohidrato 36,78 mg; Óxido de hierro rojo 0,03 mg; Lauril sulfato de sodio 1,6 mg; Opadry II 1,0 mg; Celulosa microcristalina PH 200 16,8 mg; Almidón de maíz 8 mg.

Cada comprimido recubierto blanco (inactivo) contiene: Estearato de magnesio 1,2 mg; Croscarmelosa sódica 1,6 mg; Opadry II HP 85 1,0 mg; Cellactose 80 77,2 mg.

Acción terapéutica

Anovulatorio.

Indicación terapéutica

Anticonceptivo hormonal.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona leutinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc.) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc.).

La drospirenona tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción. La drospirenona tiene actividad antimineralocorticoide que puede prevenir la ganancia de peso y otros síntomas causados por la retención de líquidos.

Compensa la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia, y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona exhibe un perfil lipídico favorable con aumento de HDL.

La drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una reducción de las lesiones del acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto, junto con sus propiedades antimineralocorticoide y antiandrogénica, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además, hay evidencia de un menor riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico.

Está pendiente de confirmar si esto también aplica a los AOC de dosis bajas.

Propiedades farmacocinéticas

• Drospirenona

Absorción: administrada por vía oral, la drospirenona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 38 ng/ml al cabo de 1-2 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85%. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución: la drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (corticoid binding globulin, CBG). Sólo del 3% al 5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero.

El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo: la drospirenona se metaboliza completamente. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450.

Según datos in vitro, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4 y ha demostrado la capacidad de inhibir, in vitro, a esta enzima y al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y al citocromo P450 2C19. La tasa de eliminación del suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg.

Eliminación: los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La drospirenona no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

Condiciones en estado de equilibrio

Durante el tratamiento las concentraciones máximas de equilibrio en suero son de aproximadamente 70 ng/ml, las cuales son alcanzadas luego de 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de 3, como consecuencia de la relación entre su vida media terminal y el intervalo de dosis.

Poblaciones especiales

Efectos por compromiso renal

Los niveles séricos de drospirenona en estado de equilibrio en mujeres con compromiso leve de la función renal (depuración de

creatinina CL cr de 50-80 ml/min) son comparables a aquellos de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio 37% mayores en mujeres con compromiso moderado de la función renal (CLcr 30-50 ml/min), en comparación con aquellos obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efectos por compromiso hepático

En mujeres con compromiso moderado de la función hepática (Child- Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de drospirenona fueron comparables con aquellos de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de Cmax. La reducción de las concentraciones séricas de drospirenona durante la fase de disposición terminal fue aproximadamente 1,8 veces mayor en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con voluntarias con función hepática normal. Se observó una disminución aproximada del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con aquellas voluntarias con función hepática normal.

La disminución observada en la depuración de la drospirenona en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los 2 grupos de voluntarias. Aún en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a la paciente a hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Con base en los resultados de este estudio se puede concluir que la combinación etinilestradiol/espironolactona es bien tolerada en pacientes con compromiso hepático leve o moderado (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

Se estudió el efecto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol tras la administración oral única y repetida a mujeres jóvenes y sanas, tanto caucásicas como japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y caucásicas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.

• Etinilestradiol

Absorción: el etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 88 pg/ml después de 1-2 horas de una única administración oral. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 60%. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

Distribución: el etinilestradiol se une en gran medida pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98,5%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del etinilestradiol ronda los 5 l/kg.

Metabolismo: el etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que ronda los 5 ml/min/kg.

Eliminación: las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de eliminación, la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de 24 horas aproximadamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria:biliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio:

las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento.

Los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor que ronda entre 2 y 2,3.

Posología y forma de administración

Presentación de 21 comprimidos recubiertos:

Cómo tomar JADE MD

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos.

Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días sin tomar comprimidos, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar el último comprimido, y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar JADE MD

• Si no se ha usado ningún anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior).

Los comprimidos se empezarán a tomar el 1º día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en el 2º- 5º día, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

• Para sustituir otro anticonceptivo oral combinado (AOC).

La mujer debe empezar a tomar JADE MD preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en el que tomaba comprimidos de placebo de su AOC previo.

• Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno.

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

• Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

• Tras el parto.

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia".

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el 21º al 28º día después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar

el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 días;

2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo – hipófisis - ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

• 1ª Semana

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como p. ej. un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo usual sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

• 2ª Semana

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así o si ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

• 3ª Semana

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin comprimidos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente.

Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma comprimidos.

2. Se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar comprimidos, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego continuar con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin comprimidos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3 - 4 horas siguientes a la toma del comprimido, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase de JADE MD sin dejar el intervalo usual sin comprimidos. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. A continuación se deja el intervalo usual de 7 días sin comprimidos y se reanuda la toma regular de JADE MD.

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar el próximo intervalo libre de comprimidos tantos días como desee.

Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

Presentación de 28 comprimidos recubiertos:

Cómo tomar JADE MD

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos se tomarán en forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos de placebo y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar JADE MD

• Si no se ha usado ningún anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior).

Los comprimidos se empezarán a tomar el 1º día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en el 2º a 5º día, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

• Para sustituir otro anticonceptivo oral combinado (AOC).

La mujer debe empezar a tomar JADE MD preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en el que tomaba comprimidos de placebo de su AOC previo.

• Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un dispositivo intrauterino (DIU) de liberación de progestágeno.

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o un DIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

• Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

• Tras el parto.

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia". Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el 21º al 28º día después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros

días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Los comprimidos de placebo olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos de placebo. La siguiente recomendación sólo se refiere al olvido de los comprimidos activos:

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 días.

2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

• 1ª semana

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como p. ej.: un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo usual de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de un embarazo.

• 2ª semana

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así o si ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

• 3ª semana

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos de placebo. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta terminar los comprimidos activos. Se deben descartar los 7 comprimidos de placebo. Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma comprimidos.

2. Se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar comprimidos, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego, continuar con el siguiente envase. Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos de placebo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase de JADE MD sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de JADE MD se reanuda después de la fase de comprimidos de placebo.

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar la siguiente fase de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción y manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

Contraindicaciones

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

• Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades tromboticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol) es de hasta de 4 por 10.000 mujeres-año frente a 0,5-3 por 10.000 mujeres-año en las mujeres no usuarias de AOC. La incidencia de TEV asociada al embarazo es de 6 por 10.000 mujeres embarazadas - año.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular pueden ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo y a una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, el cual se puede irradiar al brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía; alteraciones de habla o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

El riesgo de eventos tromboticos/ tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores:

- Edad.
- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- Antecedentes familiares positivos (p.ej., tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana).

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC.

- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Migraña.
- Valvulopatía cardíaca.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

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

Otras enfermedades que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

• Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p.ej., tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC.

Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

• *Otras entidades*

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

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

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y éstos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, p.ej., si la mujer olvida tomar los comprimidos, en caso de alteraciones gastrointestinales o si toma medicación concomitante.

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

• *Interacciones*

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo oral. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* -hierba de San Juan).

Interferencia con la circulación enterohepática: en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej., penicilinas, tetraciclina).

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos del envase de AOC, se empezará el siguiente envase del AOC sin interrupción.

Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona.

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, es posible que se observen alteraciones en las concentraciones plasmáticas y tisulares de estos agentes (p. ej., ciclosporina).

Según estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo* realizado con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción entre drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos.

Otras interacciones

Existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman JADE MD con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Tales fármacos incluyen los antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en estudios de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico.

Nota: debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

• Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej.: la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

La drospirenona produce un aumento de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antiminerlocorticoide.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Embarazo y Lactancia

JADE MD no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con JADE MD deberá interrumpirse su administración. Los datos disponibles sobre su uso durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto, no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado efectos.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más graves asociados con el uso de AOC se citan en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Otros efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son:

Órgano o sistema	Frecuente ($\geq 1/100$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($< 1/1.000$)
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómito, diarrea	
Trastornos inmunitarios			Hipersensibilidad
Investigaciones	Aumento de peso		Disminución de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Hipersensibilidad y dolor de Las mamas	Hipertrofia de las mamas	Flujo vaginal, secreción por Las mamas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme

Sobredosificación

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de JADE MD. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios preclínicos. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247// 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 // 0800-333-0160. Hospital de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115. Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Presentación

Envases conteniendo 21 comprimidos recubiertos rojos.

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (21 comprimidos recubiertos rojos y 7 comprimidos recubiertos blancos inactivos).

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener entre 15 y 30 °C. Conservar en el envase original.

Mantener el envase cerrado hasta comenzar a tomar los comprimidos.

**NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud · ANMAT
Certificado N° 54.726

Directora técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) C.A.B.A. · Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505
FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 · farmacovigilancia@craveri.com.ar
www.craveri.com.ar · jade@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 23/09/08