

**STEZZA® 2,5 mg - 1,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(Nomegestrol - Estradiol)

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

STEZZA 2,5 mg - 1,5 mg comprimidos recubiertos

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Comprimidos con activos recubiertos con película blanca: Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol (como hemihidrato).

Comprimidos con placebo recubiertos con película amarilla: El comprimido no contiene sustancias activas.

Excipiente:

Cada comprimido con activos recubierto con película blanca contiene 57,71 mg de lactosa monohidratada.

Cada comprimido con placebo recubierto con película amarilla contiene 61,76 mg de lactosa monohidratada.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película activos: blanco, redondo y con código "ne" en ambos lados.

Comprimidos recubiertos con película placebo: amarillo, redondo y codificado con "p" en ambos lados.

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones**

Anticonceptivo oral.

**4.2 Posología y método de administración**

Posología

Debe tomarse un comprimido diario por 28 días consecutivos, comenzando el primer día de la menstruación. Cada empaque comienza con 24 comprimidos activos blancos, seguido por 4 comprimidos amarillos placebo. Después de terminar el empaque previo, es comenzado inmediatamente un siguiente empaque sin una falta en la ingesta diaria del comprimido e independientemente de la presencia o ausencia de sangramiento de retiro. El sangramiento de retiro generalmente comienza en el día 2-3 después de ingerir el último comprimido blanco y puede que no haya finalizado antes de comenzar el siguiente empaque. Ver "Control del Ciclo" en la sección 4.4.

Poblaciones Especiales

*Insuficiencia Renal*

Aunque no hay disponibles datos en pacientes con insuficiencia renal, es improbable que el deterioro renal afecte la eliminación del acetato de nomegestrol y estradiol.

*Insuficiencia Hepática*

No han sido realizados estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Ya que el metabolismo de las hormonas esteroideas puede ser alterado en pacientes con enfermedad hepática severa, el empleo de STEZZA en estas mujeres no está indicado siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad (ver sección 4.3).

#### Método de administración

Uso oral.

#### Cómo tomar STEZZA

Los comprimidos deben ser tomados cada día aproximadamente a la misma hora independientemente de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridos con algún líquido según necesidad, y en el orden indicado en el blister. Son presentadas etiquetas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe escoger la etiqueta que comienza por el día en que empiece a tomar los comprimidos y pegarla sobre el blister.

#### Cómo comenzar con STEZZA

##### Cuando no precede el empleo de un anticonceptivo hormonal (en el pasado mes)

La toma del comprimido debe comenzar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (o sea el primer día de su sangramiento menstrual). Cuando lo hace así, no son necesarias medidas anticonceptivas adicionales. Si comienza entre los días 2-5 es permitido, pero durante el primer paquete de comprimidos un método de barrera debería ser utilizado hasta que la mujer haya completado 7 días ininterrumpidos tomando comprimidos blancos (ver imagen 1).

##### Cuando se cambia de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe comenzar con STEZZA preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC previo, pero a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos placebo de su AOC anterior.

En el caso de haber sido empleado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe comenzar a utilizar STEZZA preferiblemente en el día del retiro, pero a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera sido realizada.

##### Al cambiar de un método con solamente progestógeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un Sistema Intra Uterino medicado con hormona (SIU)

La mujer puede cambiar de la minipíldora cualquier día, y STEZZA debe ser comenzado al día siguiente. Un implante o SIU puede ser retirado cualquier día, y STEZZA debe ser iniciado en el día de su retiro. Al cambiar de un inyectable, STEZZA debe ser iniciado en el día cuando debería haber sido aplicada la siguiente inyección. En todos estos casos, la mujer debe ser advertida de utilizar adicionalmente un método de barrera hasta que haya finalizado 7 días de la toma sin interrupción del comprimido blanco activo.

##### Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer debe comenzar inmediatamente. Cuando lo haga, no son requeridas medidas anticonceptivas adicionales.

##### Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre

Las mujeres deben ser advertidas de comenzar entre el día 21 y 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Cuando empiece más tarde, la mujer debe ser advertida de utilizar adicionalmente un método de barrera hasta que haya finalizado 7 días de la toma sin interrupción del comprimido blanco activo. Sin embargo, si ha ocurrido relación sexual, debe ser descartado el embarazo antes de comenzar el empleo del AOC actual o bien la mujer debe esperar su primer período menstrual.

Para las mujeres en lactancia ver sección 4.6.

Al restaurar STEZZA, debe ser considerado el incremento del riesgo de TEV durante el período de post-parto (ver sección 4.4).

#### **Manejo de comprimidos omitidos**

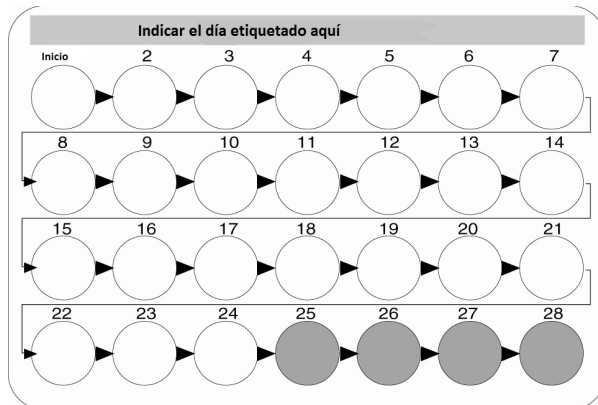
La siguiente recomendación solamente se refiere a la omisión de comprimidos blancos activos:

Cuando la usuaria **tiene menos de 12 horas** de atraso en tomar cualquier comprimido activo, la protección anticonceptiva no resulta disminuida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como ella recuerde y debe tomar los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si ella tiene **12 horas o más** de atraso en tomar cualquier comprimido activo, la protección anticonceptiva puede resultar disminuida. La conducta de comprimidos omitidos puede ser orientada por las dos reglas básicas siguientes:

- Para alcanzar una supresión adecuada del eje hipotalámico-pituitaria-ovárico, se requieren 7 días de toma sin interrupción del “comprimido blanco activo”.
- Cuanto más comprimidos blancos activos sean omitidos, y cuanto mas cerca esté la fase de los 4 comprimidos placebo amarillos, el riesgo de un embarazo es mayor.

**Figura 1**



#### Día 1 - 7

La usuaria debe tomar el último comprimido blanco omitido tan pronto como ella recuerde aún cuando si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Después ella continuará tomando los comprimidos a su hora usual. Adicionalmente, debe ser empleado un método de barrera como un condón, hasta que ella haya finalizado 7 días de la toma no interrumpida de los comprimidos blancos. Si tuvo relación sexual en los 7 días previos, debe ser considerada la posibilidad de un embarazo.

#### Día 8 – 17

La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado tan pronto como recuerde, aún cuando esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Ella después continuará tomando los comprimidos a su hora usual. En caso de que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente en los 7 días que preceden al primer comprimido olvidado, no existe necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ella ha omitido más de 1 comprimido, la mujer debe ser advertida de utilizar precauciones adicionales hasta que ella haya finalizado 7 días de toma no interrumpida del comprimido blanco.

#### Día 18 – 24

El riesgo de una disminución de la confiabilidad es inminente debido a la próxima fase del comprimido amarillo de placebo. Sin embargo, ajustando el esquema de la toma del comprimido, todavía puede ser prevenida una disminución de la protección anticonceptiva. Al cumplir alguna de las dos opciones siguientes, no existe por lo tanto la necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, con tal que en los 7 días que preceden al primer comprimido omitido, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. De lo contrario, ella debe seguir la primera de estas dos opciones y utilizar también precauciones adicionales para los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el primer comprimido omitido tan pronto como recuerde, aún si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Después ella continuará tomando los comprimidos a su hora habitual hasta que los comprimidos activos sean terminados. Deben ser descartados los 4 comprimidos placebo de la última fila. El blister siguiente debe ser comenzado de inmediato. Es improbable que la usuaria presente un

sangramiento de retiro hasta el final de la sección de los comprimidos activos del segundo empaque, pero ella puede presentar un manchado o aparición de sangramiento en los días que toma los comprimidos.

2. También se puede recomendar a la mujer discontinuar la toma de comprimidos activos del blister actual. Ella después debe tomar los comprimidos placebo de la última fila por un máximo de 3 días, de forma tal que el número total de comprimidos placebo más los comprimidos blancos activos omitidos no sea superior a 4, y seguidamente continuar con el blister siguiente.

Si la mujer omitió comprimidos y posteriormente no presenta un sangramiento de retiro en la fase de los comprimidos placebo, debe ser considerada la posibilidad de un embarazo.

Favor tomar nota: Si la usuaria no está segura acerca del número o color de los comprimidos omitidos y que recomendación seguir, debe ser utilizado un método de barrera hasta que haya finalizado 7 días de la toma de comprimidos blancos activos sin interrupción.

#### **Omisión de Comprimidos amarillos con placebo**

La protección anticonceptiva no resulta disminuida. Los comprimidos amarillos de la última (4ta.) fila del blister, pueden ser pasados por alto. Sin embargo, los comprimidos omitidos deben ser desechados para evitar una fase prolongada no intencional de los comprimidos placebo.

#### **Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de alteración gastro-intestinal severa (por ej. vómitos o diarrea), puede que la absorción de las sustancias activas no sea completa, y deben ser tomadas medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurren vómitos dentro de las 3 -4 horas después de tomar el comprimido blanco, el comprimido debe ser considerado como omitido, y un nuevo comprimido debe ser tomado tan pronto como sea posible. Si es posible, el nuevo comprimido debe ser tomado dentro de las 12 horas del momento usual de la toma del comprimido. El siguiente comprimido debe ser tomado en el momento usual. Si han transcurrido 12 horas o más desde la ingesta del último comprimido, se aplica la recomendación concerniente a los comprimidos omitidos como es indicada en la sección 4.2 ("Manejo de comprimidos omitidos"). Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de la toma de comprimidos, ella debe tomar el (los) comprimido(s) blanco(s) adicional (es) de otro empaque.

#### **Cómo cambiar los períodos o cómo atrasar un período**

Para atrasar un período la mujer debe continuar con otro empaque blister de STEZZA sin tomar los comprimidos amarillos placebo de su empaque actual. La extensión puede ser tanto como desee hasta que los comprimidos blancos activos del segundo empaque se terminen. La ingesta regular de STEZZA es reiniciada después de que hayan sido tomados los comprimidos amarillo placebo del segundo empaque. Durante la ampliación la mujer puede presentar aparición de sangramiento o manchado. Para cambiar sus períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer utiliza con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte su próxima fase de los comprimidos amarillos placebo por un máximo de 4 días. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que ella no presente un sangramiento de retiro, y de que pueda tener una aparición de sangramiento y manchado durante la toma del siguiente empaque (tal como cuando se atrasa un período).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben ser empleados en presencia de alguna de las condiciones indicadas abajo. Como todavía no hay disponibles datos epidemiológicos con anticonceptivos orales combinados (AOCs) que contienen 17  $\beta$ -estradiol, para el empleo de STEZZA se consideran aplicables las contraindicaciones de los AHCs que contienen etinilestradiol. Si aparece por primera vez alguna de las condiciones durante el empleo de STEZZA, el medicamento debe ser suspendido inmediatamente.

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes de STEZZA.
- Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).

- Presencia o historia de trombosis arterial (por ej. infarto de miocardio) o condiciones prodromales (por ej. ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de factor(es) de riesgo severo o múltiples para trombosis venosa o arterial (ver sección 4.4) tales como:
  - Diabetes mellitus con síntomas vasculares;
  - Hipertensión severa
  - Dislipoproteinemia severa
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante de lupus).
- Pancreatitis o historia de la misma si está asociada a hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado a lo normal.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos comprobados o en sospecha influenciados por esteroides sexuales (por ej. de los órganos genitales o mamas).
- Embarazo comprobado o en sospecha.
- Oclusión coronaria, porfiria, obesidad, mayores de 35 años, obesas fumadoras.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

#### 4.4 Precauciones y Advertencias especiales de uso

##### Advertencias

Si se encuentra presente alguna de las condiciones/factores de riesgo mencionados abajo, deben ser evaluados los beneficios del empleo de STEZZA contra los posibles riesgos para cada mujer en particular, y discutidos con la mujer antes de que ella decida comenzar a utilizar STEZZA. En el caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe contactar a su médico. Entonces el médico debe decidir si debe ser descontinuado el empleo de STEZZA. Todos los datos presentados abajo están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AHCs que contienen etinilestradiol. STEZZA contiene 17  $\beta$ -estradiol. Como todavía no existen disponibles datos epidemiológicos con AOCs que contienen 17  $\beta$ -estradiol, se consideran aplicables las advertencias al empleo de STEZZA.

Los anticonceptivos orales aumentan la frecuencia de colelitiasis.

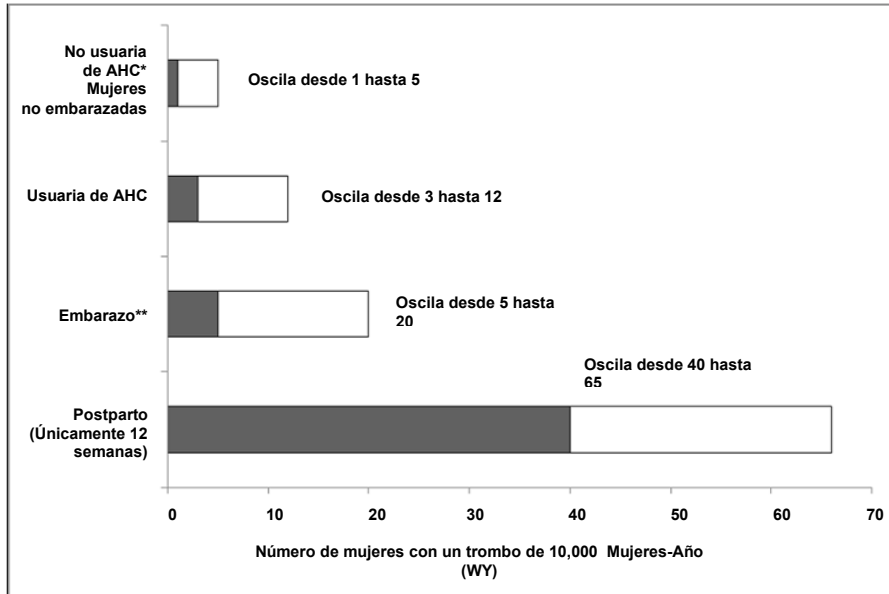
##### Trastornos Circulatorios

Los siguientes datos están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AHCs que contienen etinilestradiol. STEZZA contiene 17  $\beta$ -estradiol. En vista de que todavía no se disponen datos con AOCs que contienen 17  $\beta$ -estradiol, las advertencias se consideran aplicables para el empleo de STEZZA.

- El empleo de AHCs conlleva un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación al no empleo. El riesgo de exceso de TEV es más alto durante el primer año en una mujer que nunca emplea un AHC. El riesgo también es incrementado después de comenzar inicialmente un AHC o de restablecer el mismo AHC o uno diferente después de una suspensión del empleo de 4 semanas o más.
- Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV en mujeres sin factores de riesgo conocidos para TEV, que utilizan AHCs de estrógeno a dosis baja (<50 ug etinilestradiol) varía desde alrededor de 3 a 12 casos por 10.000 mujeres-años. Esto se compara con 1 a 5 casos por 10.000 mujeres-años para las que no lo utilizan, y de 5 a 20 casos por 10.000 mujeres-años para mujeres embarazadas. El TEV es fatal en 1-2% de los casos.
- La figura de abajo muestra el riesgo de desarrollar un TEV en mujeres que no están embarazadas y que no utilizan AHCs, para mujeres que utilizan AHCs, para mujeres embarazadas, y para mujeres en el período de

post-parto. A fin de ubicar el riesgo de desarrollo de un TEV en perspectiva: si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no emplean AHCs son monitoreadas por un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

#### Probabilidad de Desarrollar un TEV



\*AHC (ó CHC) = Anticonceptivo hormonal combinada

\*\* Datos de embarazo basados en la duración actual del embarazo en estudios de referencia. En base a la asunción de un modelo en que la duración es de nueve meses, la proporción es de 7 a 27 por 10.000 mujeres-años.

No se conoce cómo STEZZA influencia el riesgo en comparación con otros AHCs.

- Estudios epidemiológicos también han relacionado el empleo de AHCs con un incremento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).
- Muy rara vez, se ha reportado en usuarias de CHC que ocurra trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. hepáticos, mesentéricos, renales, cerebrales o venas y arterias retinales.
- Si se presentan los siguientes síntomas se deberá considerar la suspensión del anticonceptivo oral por sospecha de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular. Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor inusual y/o inflamación de pierna unilateral, dolor súbito severo en el pecho, irradiado o nó al brazo izquierdo; falta repentina de la respiración; inicio súbito de tos, cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado, pérdida súbita de visión parcial o completa, diplopía, dificultad al hablar o afasia, vértigo, colapso con o sin convulsión focal, debilidad o entumecimiento repentino muy marcado que afecta un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen "agudo".
- El riesgo de eventos tromboembólicos venosos incrementa con:
  - aumento de edad,
  - historia familiar positiva (por ej. tromboembolismo venoso aún en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para recomendación antes de decidir acerca de cualquier empleo de anticonceptivo hormonal.
  - Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en piernas, o trauma mayor. En estas situaciones es recomendable discontinuar el empleo (en el caso de cirugía electiva al menos cuatro semanas antes) y no restablecerlo hasta dos semanas después de la completa re-

mobilización. Debe ser considerado el tratamiento anti-trombótico cuando no haya sido descontinuado por anticipado el empleo de AOC. Ver también la sección 4.3 “Contraindicaciones”.

- Obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m<sup>2</sup>).
- No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y tromboflebitis superficial en la aparición de trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular incrementa con:
  - aumento de la edad;
  - fumar (fumar en exceso, y además el riesgo aumenta al incrementar la edad, especialmente en mujeres sobre 35 años de edad. Se debe recomendar notablemente no fumar a las mujeres con más de 35 años de edad si desean utilizar un AOC),
  - dislipoproteinemia,
  - obesidad (índice de masa corporal sobre 30 kg/m<sup>2</sup>),
  - hipertensión,
  - migraña,
  - enfermedad cardíaca valvular,
  - fibrilación auricular,
  - historia familiar positiva (trombosis arterial aún cuando haya sido en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista para recomendar antes de decidir acerca del empleo de cualquier anticonceptivo hormonal.
- Otras condiciones médicas, que han sido asociadas a eventos circulatorios adversos, incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica del intestino (por ej. enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa) y enfermedad de células falciformes.
- Anemia de células falciformes o enfermedad falciforme por hemoglobina C.
- Hemorragia genital de etiología no precisada.
- Debe ser considerado el incremento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre “Embarazo y lactancia” ver la sección 4.6).
- Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña durante el empleo de AOC (que puede ser prodromal de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para discontinuación inmediata del empleo de STEZZA.

Estudios clínicos señalan la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y accidente vascular cerebral en mujeres jóvenes sanas, por lo tanto, el comienzo de síntomas visuales o de cefalea grave debe considerarse como indicación para la suspensión del anticonceptivo oral.

A las mujeres que utilizan AOCs se les debe enfatizar específicamente contactar su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En el caso de una trombosis confirmada o en sospecha, el empleo de AOC debe ser descontinuado. Debido a la teratogenicidad de la terapia anti-coagulante (cumarinas), debe ser iniciada la anticoncepción adecuada.

### Tumores

Todos los datos presentados abajo están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AOCs que contienen etinilestradiol. STEZZA contiene 17 β-estradiol. Como todavía no hay disponibles datos con AOCs que contengan 17 β-estradiol, las advertencias son consideradas aplicables al empleo de STEZZA.

- El factor de riesgo más importante para cáncer cervical es la infección persistente del virus de papiloma humano (VPH). Estudios epidemiológicos han indicado que el empleo a largo plazo de AOCs que contienen etinilestradiol contribuye a este incremento del riesgo, pero sigue habiendo controversias acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos que confunden como el incremento de la protección cervical y la diferencia en el comportamiento sexual incluyendo el empleo de anticonceptivos de barrera, o una asociación causal.

- Con el empleo de los AOCs de mayor dosificación (50 µg de etinilestradiol) se disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Queda pendiente por confirmar si esto también se aplica a los AOCs que contienen 17β-estradiol.
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un riesgo relativo de incremento leve (RR = 1,24) de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están utilizando actualmente AOCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el curso de 10 años después de suspender el empleo de AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres por debajo de 40 años de edad, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC, es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias regulares tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en las que nunca lo han utilizado. El patrón observado del incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico temprano del cáncer de mama en usuarias de AOC, los efectos biológicos de los AOCs o una combinación de ambos.
- En raros casos, han sido reportados en usuarias de AOCs, tumores hepáticos benignos, y aún más rara vez, tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales amenazantes a la vida. Por lo tanto, un tumor hepático debe ser considerado en el diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor abdominal superior severo, agrandamiento hepático o signos de hemorragia intra-abdominal en mujeres que toman AOCs.

#### Hepatitis C

- Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados para el Virus de Hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces del límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban utilizando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como los AHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse precaución para la coadministración con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir. Véase la sección 4.5

#### Otras condiciones

Todos los datos presentados abajo están basados en datos epidemiológicos obtenidos con AOCs que contienen etinilestradiol. STEZZA contiene 17 β-estradiol. Como todavía no hay disponibles AOCs conteniendo 17 β-estradiol, se consideran aplicables las advertencias al empleo de STEZZA.

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o una historia familiar de esta, pueden estar en un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOCs.
- Aunque han sido reportados pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOCs, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No ha sido establecida una relación entre el empleo de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el empleo de un AOC, entonces es prudente para el médico suspender la ingesta de los comprimidos y tratar la hipertensión. Cuando sea considerado apropiado, el empleo de AOC puede ser restablecido si pueden ser alcanzados valores normotensos con la terapia anti-hipertensiva. En siete ensayos clínicos multicéntricos de hasta dos años de duración, no fueron observados con STEZZA, cambios clínicamente relevantes de la presión arterial.
- Se ha reportado que las siguientes condiciones ocurren o empeoran con el embarazo y el empleo de AOC, pero la evidencia de una relación con el empleo de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado a colestasia; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.



- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la discontinuación del empleo de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a lo normal. La recurrencia de ictericia colestásica que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de los AOCs.
- Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa, no existe evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AOCs a dosis baja (conteniendo < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, deben ser cuidadosamente observadas las mujeres diabéticas mientras estén tomando un AOC, especialmente en los primeros meses de empleo. STEZZA ha mostrado que no tiene un efecto sobre la resistencia a la insulina periférica y la tolerancia de la glucosa en mujeres sanas (ver la sección 5.1).
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión han sido asociadas al empleo de AOC.
- Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, especialmente en mujeres con historia de cloasma de gravídico. Las mujeres con una tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o radiación ultravioleta mientras estén tomando AOCs.
- Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala-absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.
- Epilepsia: Puede aumentar la frecuencia de la crisis.

#### **Examen Médico/Consulta**

Antes de comenzar o restablecer el empleo de STEZZA, debe ser realizada una historia médica completa (incluyendo la historia familiar) y debe ser descartado un embarazo. La presión arterial debe ser medida y si está clínicamente indicado, debe ser realizado un examen físico, orientado por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4). La mujer también debe ser advertida de leer cuidadosamente el prospecto de empaque y seguir las recomendaciones dadas. La frecuencia y naturaleza de los exámenes periódicos posteriores debe estar basada en lineamientos de prácticas establecidas y adaptados a cada mujer.

Las mujeres deben ser advertidas acerca de que los anticonceptivos no protegen contra infecciones de VIH (SIDA) y otras enfermedades transmitidas sexualmente.

#### **Reducción de la Eficacia**

La eficacia de los AOCs puede ser disminuida en caso de por ej. comprimidos omitidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la ingesta de los comprimidos activos (ver sección 4.2) o empleo de medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plásmica de acetato de nomegestrol (ver sección 4.5).

#### **Control del Ciclo**

Con todos los AOCs, puede ocurrir aparición de sangramiento o manchado, especialmente durante los primeros meses de empleo. Por lo tanto, la evaluación de cualquier aparición de sangramiento o manchado es significativa solamente después de un intervalo de adaptación de alrededor de 3 ciclos. El porcentaje de mujeres utilizando STEZZA que presentan sangramiento intracíclico después de este período de adaptación, varió de 15 – 20%.

Si persisten irregularidades de sangramiento u ocurren después de ciclos regulares previos, entonces deben ser consideradas causas no hormonales y son indicadas medidas diagnósticas apropiadas para descartar un proceso maligno o embarazo. Estas pueden incluir el curetaje.

La duración del sangramiento de retiro en mujeres que utilizan STEZZA está en un promedio de 3-4 días. Las usuarias de STEZZA también pueden perder su sangramiento de retiro aunque no estén embarazadas. Durante ensayos clínicos, la ausencia del sangramiento de retiro varió de 18% a 32% (sobre ciclos 1-12). En tales casos, la ausencia del sangramiento de retiro no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de aparición de sangramiento/manchado en los ciclos siguientes. El 4.6% de las mujeres presentó ausencia del sangramiento de retiro en cada uno de los tres primeros ciclos de empleo. Dentro de este sub-grupo, el porcentaje de mujeres que presentaron ausencia del sangramiento de retiro en ciclos posteriores fue alto, variando desde 76% a 87%. Del 28% de las mujeres que

presentaron ausencia del sangramiento de retiro en un ciclo por lo menos (durante los ciclos 2, 3 o 4), el 51% a 62% de estas mujeres también presentaron ausencia del sangramiento de retiro en ciclos posteriores.

Si ocurre una ausencia del sangramiento de retiro y STEZZA ha sido tomada de acuerdo a las instrucciones como está descrito en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Si STEZZA no ha sido tomada de acuerdo a lo indicado o si han faltado dos sangramientos de retiro consecutivos, debe ser descartado un embarazo antes de continuar con STEZZA.

#### **Población Pediátrica**

No se conoce si la cantidad de estradiol en STEZZA es suficiente para mantener niveles adecuados de estradiol en adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver sección 5.2).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Interacciones**

Nota: La información de prescripción de los medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar las interacciones potenciales.

#### *Influencia de otros medicamentos sobre STEZZA*

Las interacciones entre anticonceptivos orales y medicamentos inductores de enzimas pueden conducir a la aparición de sangramiento e incluso a fracaso de la anticoncepción.

Barbitúricos, ciclosporina, diazepam.

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con medicamentos o con productos naturales que induzcan enzimas microsomales, específicamente, las enzimas de citocromo P450 (CYP), las cuales pueden resultar en un incremento en la depuración, reduciendo las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales y pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales combinados, incluyendo STEZZA. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina y medicamentos o preparaciones naturales que contienen la Hierba de San Juan, y en menor grado, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y algunos inhibidores de la proteasa VIH (por ej. ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ej. nevirapina y efavirenz).

Después de unos pocos días de tratamiento puede ocurrir inducción enzimática. Generalmente, esta se observa dentro de unas pocas semanas. Después de discontinuar el tratamiento con la droga, la inducción enzimática puede durar aproximadamente 28 días.

Cuando se coadministran con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de los inhibidores de la proteasa VIH (ej. nelfinavir) e inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa (ej. nevirapina) y/o combinaciones con medicamentos de virus de Hepatitis C (VHC) (ej. boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo el acetato de nomegestrol o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben cualquiera de los productos mencionados anteriormente, productos medicinales o naturales inductores de enzimas hepáticas, deben ser advertidas que la eficacia de STEZZA puede verse reducida. Se debe utilizar también un anticonceptivo de barrera durante la administración del medicamento inductor de enzimas hepáticas, y por 28 días después de discontinuar el medicamento inductor de enzimas hepáticas.

Si la administración del medicamento concomitante se extiende por más tiempo del de la finalización de las tabletas de activo del blíster en uso, se debe iniciar el siguiente blíster inmediatamente, sin el intervalo normal de uso de la tableta placebo.

Para las mujeres en terapia a largo plazo con medicamentos inductores de enzimas debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción que no se vea afectado por medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

Para las mujeres en terapia a largo plazo con medicamentos inductores de enzimas hepáticas debe ser considerado un método alternativo de anticoncepción.

La administración concomitante de inhibidores potentes (ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (ej. fluconazol, diltiazem, eritromicina) de CYP3A puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas.

No fueron llevados a cabo estudios de interacción de medicamentos con STEZZA, pero fueron realizados dos estudios con rifampicina y ketoconazol, respectivamente, con una combinación de nomegestrol acetato-estradiol a mayor dosis (acetato de nomegestrol 3,75 mg + 1,5 mg estradiol) en mujeres post-menopáusicas. El empleo concomitante de la rifampicina disminuye el AUC<sub>0-∞</sub> de acetato de nomegestrol en un 95%, e incrementa el AUC<sub>0-último</sub> del estradiol en un 25%. El empleo concomitante de ketoconazol (200 mg una sola dosis) no modifica el metabolismo del estradiol aunque se observaron incrementos de la concentración pico (85%) y del AUC<sub>0-∞</sub> (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan conclusiones similares en mujeres con potencial de procrear.

#### Influencia de STEZZA sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden alterar el metabolismo de otros medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y en tejido pueden aumentar (ej. ciclosporina) o disminuir (ej. lamotrigina).

#### Otras interacciones

Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, las elevaciones de ALT mayores a 5 veces del límite superior normal (LSN) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban utilizando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como los AHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de ALT similar a las que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse precaución para la coadministración con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

#### **Análisis de Laboratorio**

El empleo de AOCs puede influenciar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, que incluyen los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función adrenal y renal, niveles de proteínas en plasma (portador), por ej. globulina unida a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteína, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del rango normal de laboratorio.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

STEZZA no está indicada durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Si ocurre embarazo mientras esté tomando STEZZA, debe ser suspendida la ingesta adicional. La mayoría de los estudios epidemiológicos no han revelado un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en infantes nacidos en mujeres que utilizaron AOCs conteniendo etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando fueron tomados inadvertidamente AOCs que contienen etinilestradiol durante el embarazo temprano.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos expuestos, no indican un efecto adverso de STEZZA sobre el feto o neonato.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la combinación de acetato de nomegestrol/estradiol (ver data preclínica de seguridad en la sección 5.3).

##### Lactancia

La lactancia puede ser influenciada por los AOCs ya que ellos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, el empleo de AOCs no debe ser recomendado hasta que la madre que amamanta haya suspendido la lactancia a su niño y debe ser propuesto un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean

amamantar. Pueden ser excretadas pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos con la leche, pero no existe evidencia de que esto afecte negativamente la salud del lactante.

#### Fertilidad

STEZZA está indicado para la prevención del embarazo. Para obtener información sobre el retorno de la fertilidad, ver la sección 5.1.

#### **4.7 Efectos en la habilidad para manejar y utilizar maquinaria**

No han sido realizados estudios con STEZZA sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias, Sin embargo, no han sido observados en usuarias de AOCs, efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

#### **4.8 Efectos adversos**

##### Resumen del perfil de seguridad

Para evaluar la seguridad de STEZZA, fueron utilizados siete ensayos clínicos multicéntricos de dos años de duración. En total fueron incluidas 3.490 mujeres, con edades de 18 – 50 años, y culminaron 35.028 ciclos.

##### Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la tabla de abajo aparecen indicadas las reacciones adversas posiblemente relacionadas que han sido reportadas en usuarias de STEZZA.

Todas las reacciones adversas están indicadas por clase de sistema de órganos y frecuencia; muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), no comunes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $1/1.000$ ).

Clase de Sistema de Órganos	Reacción adversa en Término MedDRA <sup>1</sup>			
	Muy común	Común	No común	Rara
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición			Incremento del apetito, retención de fluidos	Disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión/humor deprimido, humor alterado		Incremento de la libido
Trastornos del Sistema Nervioso		Dolor de cabeza, migraña		Trastornos de la atención
Trastornos Oculares		Intolerancia a lentes de contacto/ojo seco		
Trastornos Vasculares			Vaporones Hipotensión Hipertensión	
Trastornos Gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal Vómitos	Boca seca
Trastornos Hepatobiliares				Colelitiasis Colecistitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Hiperhidrosis, alopecia, prurito, piel seca, seborrea Acné <sup>2</sup> Eczema	Cloasma, Hipertrichosis

Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del Sistema Reproductor y de mamas	Sangramiento de retiro anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico Leucorrea Candidiasis genital	Hipermenorrea, inflamación de mama, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, masa en mama, dispareunia, sequedad vulvovaginal Vaginitis	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos endocrinos		Trastornos menstruales, hemorragia intermenstrual		

Clase de Sistema de Órganos	Reacción adversa en Término MedDRA <sup>1</sup>			
	Muy común	Común	No común	Rara
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración			Irritabilidad, edema, cambios en el peso corporal	hambre
Investigaciones		Aumento de peso	Incremento de enzimas hepáticas	

<sup>1</sup> Es indicado el término MedDRA más apropiado (versión 13.1) para describir una cierta reacción adversa. No están indicados los sinónimos o condiciones relacionadas pero también deben ser tomados en cuenta.

<sup>2</sup> El acné fue un evento solicitado en lugar de un evento reportado espontáneamente, siendo evaluado en cada visita del estudio.

Además de las reacciones adversas arriba mencionadas, han sido reportadas en usuarias de STEZZA (frecuencia desconocida), tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, asma, audición disminuida, y reacciones de hipersensibilidad.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Han sido reportadas un número de reacciones adversas en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados que contienen etinilestradiol, las cuales son discutidas con más detalle en la sección 4.4.

#### **4.9 Sobredosis**

Han sido utilizadas dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de STEZZA y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de acetato de nomegestrol solo, en mujeres sin problemas de seguridad.

En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir son: náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes, un sangramiento vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

## 5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas, código ATC: G03AA14.

Acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo derivado de la hormona esteroide de presencia natural, progesterona. Acetato de nomegestrol tiene una importante afinidad por el receptor de progesterona humano y tiene una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica mediada por el receptor de progesterona, una actividad anti-androgénica moderada, y está exento de cualquier actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno contenido en STEZZA es el 17  $\beta$ -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17  $\beta$ -estradiol humano endógeno (E2). Este estrógeno difiere del estrógeno etinilestradiol utilizado en otros AOCs por la ausencia del grupo etinilo en la posición alfa 17. Durante el empleo de STEZZA, los niveles promedio de E2 son similares a los niveles de E2 durante la fase folicular temprana y luteal tardía del ciclo menstrual (ver sección 5.2).

El efecto anticonceptivo de STEZZA está basado en la interacción de varios factores, siendo los más importantes observados la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

En dos ensayos de eficacia-seguridad, aleatorizados abiertos, comparativos, más de 3.200 mujeres, con edades de 18 – 50 años, fueron tratadas hasta 13 ciclos consecutivos con STEZZA y más de 1.000 mujeres con drospirenona 3 mg – etinilestradiol 30  $\mu$ g (régimen 21/7). En el grupo con STEZZA, fue reportado un incremento del peso en 8.6% de las mujeres (versus 5.7% en el grupo de comparación), sangramiento de retiro anormal (principalmente fue reportada ausencia de sangramiento de retiro en el 10.5% de las mujeres (versus 0,5% en el grupo de comparación), y fue reportado acné en el 15.4% de las mujeres (versus 7,9% en el grupo de comparación) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables). Las evaluaciones del acné durante el tratamiento con STEZZA, mostraron que la mayoría de las mujeres (73,1%) no tuvieron cambio en el estado del acné en comparación a antes del tratamiento, mientras que el 16,8% tuvo una mejoría del acné y un 10.1% mostraron nueva aparición o empeoramiento del acné.

En el ensayo clínico llevado a cabo con STEZZA en la Unión Europea, Asia y Australia, fueron calculados los siguientes Índices de Pearl para la clase de edad 18 – 35 años:

Fracaso del Método: 0,40 (límite superior intervalo de confianza 95% 1,03).

Fracaso del Método y Usuaría: 0,38 (límite superior intervalo de confianza 95% 0,97).

En el ensayo clínico llevado a cabo con STEZZA en los Estados Unidos, Canadá y Latino América, fueron calculados los siguientes Índices de Pearl para la clase de edad de 18 – 35 años:

Fracaso del Método: 1,22 (límite superior intervalo de confianza 95% 2,18).

Fracaso del Método y Usuaría: 1,16 (límite superior intervalo de confianza 95% 2,08).

En un ensayo abierto, aleatorizado, 32 mujeres fueron tratadas por 6 ciclos con STEZZA. Después de la discontinuación de STEZZA, el regreso a la ovulación ocurrió en promedio a los 20,8 días después de la ingesta del último comprimido, siendo detectadas las ovulaciones más tempranas a los 16 días.

El ácido fólico es una vitamina importante en la fase temprana del embarazo. Los niveles de ácido fólico en suero permanecieron invariables durante y después del tratamiento con STEZZA por 6 ciclos consecutivos en comparación con la línea de base.

En un ensayo aleatorizado, abierto, comparativo por 2 años, fueron tratadas mujeres de 21 - 35 años de edad, con STEZZA sin un efecto relevante clínicamente significativo sobre la densidad mineral ósea.

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo, para evaluar los efectos de STEZZA sobre la hemostasia, lípidos, metabolismo de los carbohidratos, función adrenal y tiroidea y sobre los andrógenos. Fueron

tratadas sesenta mujeres, de 18 - 50 años de edad, con STEZZA por 6 ciclos consecutivos. La tolerancia de la glucosa y la sensibilidad a la insulina permanecieron invariables y no fueron observados efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de los lípidos y la hemostasia con STEZZA. STEZZA incrementó las proteínas portadoras TBG y CBG e indujo un pequeño aumento en la SHBG. Los parámetros androgénicos androstenediona, DHEA-S, testosterona total y libre, fueron reducidos significativamente durante el empleo de STEZZA.

La histología endometrial fue investigada en un subgrupo de mujeres (n=32) en un estudio clínico después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

#### Población Pediátrica

No hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad en adolescentes por debajo de 18 años de edad. Los datos farmacocinéticos disponibles están descritos en la sección 5.2.

### **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

#### **Acetato de Nomegestrol (NOMAC)**

##### Absorción

Acetato de nomegestrol administrado oralmente, es absorbido rápidamente.

Las concentraciones máximas en plasma de acetato de nomegestrol de alrededor de 7 ng/ml son alcanzadas a las 2 h después de la administración única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es de 63%. No fue observado un efecto clínico relevante del alimento sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

##### Distribución

Acetato de nomegestrol es unido ampliamente a la albúmina (97 – 98%), pero no se une a la globulina de unión de hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado de equilibrio es de  $1,645 \pm 576$  l.

##### Biotransformación

Acetato de nomegestrol es metabolizado en varios metabolitos hidroxilados inactivos por enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP3A5 con una posible contribución de CYP2C19 y CYP2C8. Acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un amplio metabolismo de fase 2 para formar los conjugados glucurónido y sulfato. La depuración aparente en estado de equilibrio es de 26 l/h.

##### Eliminación

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 46 h (variando desde 28 – 83 h) en estado de equilibrio. No fue determinada la vida media de eliminación de los metabolitos.

Acetato de nomegestrol es excretado a través de la orina y heces. Aproximadamente un 80% de la dosis, es excretada en la orina y heces dentro de 4 días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de 10 días y las cantidades excretadas fueron más elevadas en las heces que en la orina.

##### Linealidad

Fue observada una linealidad a la dosis en el rango de 0,625 - 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y postmenopáusicas).

##### Condiciones en Estado de Equilibrio

La farmacocinética de acetato de nomegestrol no es influenciada por la SHBG. El estado de equilibrio es alcanzado después de 5 días. Las concentraciones máximas en plasma de acetato de nomegestrol de alrededor de 12 ng/ml son

alcanzadas 1,5 h después de la dosificación. Las concentraciones promedio plasmáticas en estado de equilibrio son de 4 ng/ml.

#### Interacciones entre Drogas

Acetato de nomegestrol no causa in Vitro un inducción notable o inhibición de alguna enzima del citocromo P450 y no tiene una interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

#### Estradiol (E2)

##### Absorción

El estradiol está sujeto a un efecto sustancial de primer paso después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 1%. No fue observado un efecto clínicamente relevante del alimento en la biodisponibilidad del estradiol.

##### Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos son ampliamente distribuidos en el organismo y generalmente son encontrados a concentraciones más altas en los órganos objetivo de la hormona sexual. El estradiol circula en la sangre unido al SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que solamente alrededor de 1 – 2% no está unido.

##### Biotransformación

El estradiol exógeno oral es ampliamente metabolizado. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol es rápidamente transformado en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente la estrona, que posteriormente se conjugan y sufren circulación enterohepática. Existe un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y la estrona-sulfato debido a varias actividades enzimáticas que incluyen estradiol-deshidrogenasas, sulfotransferasas y aril sulfatasas. La oxidación de la estrona y el estradiol involucra enzimas del citocromo P450, principalmente la CYP1A2, CYP1A2 (extra hepática), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

##### Eliminación

El estradiol es rápidamente depurado de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, está presente un gran grupo circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una vida media de eliminación corregida de línea de base altamente variable del estradiol, que ha sido calculada en  $3,6 \pm 1,5$  h después de la administración intravenosa.

##### Condiciones en Estado de Equilibrio

Las concentraciones máximas del estradiol en suero son de alrededor de 90 pg/ml y son alcanzadas 6h después de la dosificación. Las concentraciones promedio en suero son de 50 pg/ml y estos niveles de estradiol corresponden con la fase temprana y tardía de un ciclo menstrual de la mujer.

#### **Poblaciones Especiales**

##### Población Pediátrica

La farmacocinética de acetato de nomegestrol (objetivo primario) después de la dosificación oral única de STEZZA fueron similares en adolescentes hembras sanas post-menarquia y mujeres adultas. La exposición del estradiol (objetivo secundario) fue similar en mujeres adolescentes versus adultas durante las primeras 24 horas, y más bajas después de 24 horas. No se conoce la relevancia clínica de este resultado.

##### Efecto de la insuficiencia renal

No se llevaron a cabo estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre la farmacocinética de STEZZA.



#### Efecto de la insuficiencia hepática

No fueron realizados estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de STEZZA. Sin embargo, las hormonas esteroideas pueden ser deficientemente metabolizadas en mujeres con función hepática alterada.

#### Grupos Étnicos

No se llevaron a cabo estudios formales para evaluar la farmacocinética en grupos étnicos.

### **5.3 Data de Seguridad Preclínica**

Los estudios de toxicidad de dosis repetida con estradiol, acetato de nomegestrol o la combinación, han indicado los efectos esperados estrogénicos y de gestágeno. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la combinación han mostrado fetotoxicidad la cual es compatible con la exposición de estradiol. No fueron realizados estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con la combinación. Acetato de nomegestrol no es genotóxico. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormona.

## **6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido (comprimidos recubiertos con película blanca para activos y amarilla para placebo)

Lactosa monohidratada  
Celulosa, microcristalina (E460)  
Crospovidona (E1201)  
Talco (E553b)  
Estearato de Magnesio (E572)  
Sílice, anhídrica coloidal

#### Recubrimiento del Comprimido (comprimidos activos recubiertos con película blanca)

Polivinil alcohol (E1203)  
Dióxido de Titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)

#### Recubrimiento del Comprimido (comprimidos placebo recubiertos con película amarilla)

Polivinil alcohol (E1203)  
Dióxido de Titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)  
Óxido de Hierro amarillo (E172)  
Óxido de Hierro negro (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Período de Validez**

36 meses

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a temperaturas inferiores de 30°C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del empaque**

Blister de PVC/aluminio conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos recubiertos con película blanca y 4 comprimidos recubiertos con película amarilla).

Tamaño de los empaques: 28 y 84 (3 x 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que no sean comercializados todos los tamaños de empaques

#### **6.6. Precauciones especiales para desecho**

Los comprimidos de AOC (incluyendo STEZZA comprimidos) que no se necesiten más, no deben ser eliminados mediante el sistema de desagües ni del alcantarillado municipal. Los componentes hormonales activos en el comprimido pueden tener efectos peligrosos si alcanzan el ambiente acuático. Los comprimidos deben ser devueltos a una farmacia o dispuestos por otra vía segura de acuerdo a normativas locales. Estas medidas ayudarán a proteger el ambiente.

#### **7 INFORMACIÓN LOCAL**

STEZZA 2,5 mg – 1,5 mg Comprimidos Recubiertos E.F.41.408/15.



RIF J-30623432-2