

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meliane Diario 0,075 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase contiene 21 comprimidos activos, de color blanco, con 0,075 mg de gestodeno y 0,02 mg de etinilestradiol cada uno, seguidos de 7 comprimidos de placebo, de color rosa.

Excipientes con efecto conocido del comprimido blanco: 37,155 mg de lactosa monohidrato y 19,660 mg de sacarosa.

Excipientes con efecto conocido del comprimido rosa: 47,800 mg de lactosa monohidrato y 33,551 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

El comprimido con hormonas es blanco y redondo.

El comprimido sin hormonas (placebo) es rosa y redondo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción. Trastornos del ciclo menstrual.

La decisión de prescribir Meliane Diario debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Meliane Diario con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

Posología

Cómo tomar Meliane Diario

Los anticonceptivos orales combinados, cuando se toman correctamente, tienen un índice de error de aproximadamente el 1% por año. El índice de error puede aumentar si se olvidan comprimidos o se toman incorrectamente.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, cada día, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día después de la toma del último comprimido del envase previo. Habitualmente la hemorragia por privación comienza en los días 2-3 tras comenzar la toma de los comprimidos de placebo, y puede no haber finalizado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Meliane Diario

- **Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)**

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, 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.

- Cambio a partir de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La usuaria debe empezar a tomar Meliane Diario preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido con hormonas del AOC que estaba tomando previamente, o a más tardar, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos sin hormonas de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Meliane Diario preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un envase para un ciclo, o a más tardar, cuando se hubiera tenido que realizar la siguiente aplicación.

- Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección o implante), o de un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI)

La usuaria puede cambiar cualquier día la toma de la píldora de progestágenos solos (si se trata de un implante o un SLI, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La usuaria puede comenzar de inmediato. Cuando lo haga así, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe aconsejar a la usuaria que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la usuaria 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 Meliane Diario, o bien la mujer tiene que esperar a su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Los comprimidos de color rosa son comprimidos de placebo y, por tanto, su olvido no tiene consecuencias, siempre que entre la toma del último comprimido blanco y la toma del primer comprimido blanco del siguiente envase no transcurran más de 7 días. Para no alterar el esquema de toma, si olvida tomar un comprimido rosa, deséchelo. Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de comprimidos activos (comprimidos de color blanco).

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La usuaria debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe seguir tomando los comprimidos siguientes a la hora habitual.

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

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere 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:

- **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la usuaria de la fase de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la usuaria haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la usuaria que tome precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía de la fase de toma de comprimidos de placebo. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la

reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la usuaria haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la usuaria que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual, hasta terminar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de placebo deben desecharse. El siguiente envase debe comenzarse inmediatamente. Es improbable que la usuaria presente hemorragia por privación hasta el final de la fase de toma de comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado (spotting) o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la usuaria que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la usuaria olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en la fase de toma de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se deberán seguir las recomendaciones indicadas en la sección “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

Cómo retrasar o adelantar periodos

Para retrasar un periodo, la usuaria debe continuar con otro envase de Meliane Diario sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Puede mantener esta extensión tanto como desee, hasta el final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante la extensión la usuaria puede experimentar hemorragia intermenstrual o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de Meliane Diario se reanuda tras la fase de toma de comprimidos de placebo.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la usuaria está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de toma de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente hemorragia intermenstrual y manchado (spotting) durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Meliane Diario sólo está indicado después de la menarquia.

Población geriátrica

No procede. Meliane Diario está contraindicado después de la menopausia.

Pacientes con alteración de la función hepática

Meliane Diario está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con alteración de la función renal

Meliane Diario no se ha estudiado específicamente en pacientes con alteración de la función renal. No hay datos disponibles que sugieran un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Valvulopatías trombogénicas.
- Arritmias trombogénicas.
- Hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de neoplasias malignas de los órganos genitales o de la mama estrógeno dependientes.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.

Meliane Diario está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Meliane Diario.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Meliane Diario.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Meliane Diario pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Meliane Diario, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

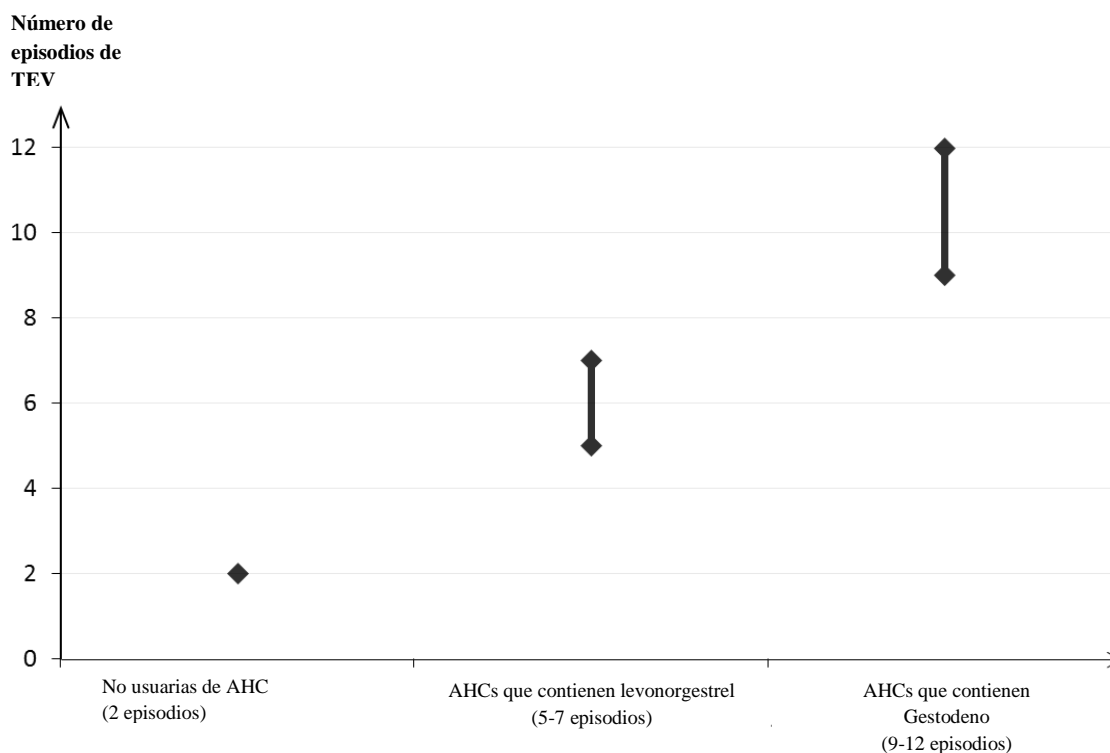
En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Meliane Diario está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después

importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Meliane Diario.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.

- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

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

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Meliane Diario está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

de 50 años).	
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible al efecto producido por los factores de confusión como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están usando actualmente AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. 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. El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar

sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por otro lado, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC.

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

Se ha observado un incremento leve del riesgo relativo de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial de cérvix. Dada la influencia biológica de los AOC sobre estas lesiones, se recomienda que, en caso de prescribir un AOC se hagan citologías cervicales periódicas.

Los tumores malignos pueden suponer una amenaza para la vida o tener un desenlace mortal.

Otras afecciones

En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de AOC.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), mientras que los progestágenos disminuyen el HDL-colesterol sérico. Algunos progestágenos pueden elevar el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de un anticonceptivo depende del balance alcanzado entre la dosis de estrógeno y progestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno que contiene el preparado. Las mujeres que han sido tratadas por hiperlipidemias deberán ser sometidas a seguimiento si deciden tomar anticonceptivos orales.

Durante el empleo de AOC se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de AOC, entonces es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de AOC si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales. Si en mujeres con hipertensión, antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión, como ciertas nefropatías, se emplean anticonceptivos orales, se recomienda una estrecha vigilancia, interrumpiéndose el tratamiento si se detecta un incremento significativo de la presión arterial.

En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de la prescripción de AOC, y vigilar estrechamente a la paciente durante el período de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse 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 hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de hormonas sexuales, requiere la suspensión del AOC.

Los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. No existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (con $< 0,05$ mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen AOC.

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

Ocasionalmente puede producirse cloasma, especialmente 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.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá suspender la medicación y emplear un método anticonceptivo alternativo. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Alanina aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Meliane Diario, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Meliane Diario en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la usuaria olvida tomar algún comprimido activo (ver sección “Conducta a seguir en caso de olvido de la toma de comprimidos”), si presenta trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección “Consejos en caso de trastornos gastrointestinales”), o si toma alguna medicación concomitante (ver sección 4.5).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con Meliane Diario, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse con riesgo de embarazo no esperado y hemorragias intermenstruales (ver sección 4.5).

Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de cualquier AOC se puede producir sangrado intermenstrual (manchado o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante la fase de toma de comprimidos de placebo. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso del AOC.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos orales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio:

- Los parámetros bioquímicos de función hepática (reducción de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), tiroidea (aumento de la T3 y T4 total debido a un aumento de TBG, reducción de la producción de resina T3 libre), adrenal (aumento del cortisol en plasma, aumento del cortisol unido a globulina, reducción de la DHGA) y renal (aumento de la creatinina).
- Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoprotéicas.
- Parámetros del metabolismo de los carbohidratos (la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida) y parámetros de coagulación y fibrinólisis (aumento de protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; disminución de la antitrombina III; aumento de la agregabilidad plaquetaria inducida por norepinefrina).
- Descenso de los folatos séricos. Esto debe ser considerado en mujeres que se quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con AOC, siendo aconsejable la toma de suplementos de ácido fólico antes de la concepción.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

Efecto de otros medicamentos sobre Meliane Diario

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, lo que puede ocasionar hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

- Medicamentos que pueden disminuir la eficacia de los AOCs

La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales, y reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

1. Por reducción del tránsito intestinal

- Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio).
- Purgantes.

2. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)

- Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato.
- Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutin.
- Otros: griseofulvina, lansoprazol, modafinil, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). En el caso de este último el efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de dejar el tratamiento con hierba de San Juan.

- Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs:

- Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH y del virus de la hepatitis C (p.ej., ritonavir, nelfinavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (p.ej., nevirapina) pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos o de los progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Meliane Diario, o elegir otro método de anticoncepción. El método de barrera debe

utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos activos del envase de Meliane Diario, se debe omitir la toma de los comprimidos de placebo y comenzar el siguiente envase de Meliane Diario.

- Medicamentos que pueden incrementar la eficacia de los AOCs

- Atorvastatina.
- Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).

- Inhibidores enzimáticos (disminución del aclaramiento de los AOCs)

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como los antifúngicos azoles (p.ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (p.ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos.

Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de Meliane Diario sobre otros medicamentos

- Anticoagulantes orales: los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.
- Antidiabéticos orales e insulina: los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El etinilestradiol puede interferir en el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

A. Incrementarse

- Ciclosporina: la administración concomitante con AOC incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.
- β -bloqueantes: los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol, oxprenolol y propranolol pero, estadísticamente sólo es significativo para el metoprolol.
- Teofilina.
- Corticoides: prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a la misma, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunarizina: se ha observado que el tratamiento concomitante de flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.

B. Disminuirse

- Analgésicos: el etinilestradiol puede reducir la intensidad y duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.
- Clofibratos.
- Lamotrigina.

El etinilestradiol *in vitro* es un inhibidor reversible del CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo del CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En estudios clínicos, la

administración de un anticonceptivo hormonal con etinilestradiol dio lugar a un nulo o débil aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4 (p.ej., midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 pueden aumentar débilmente (p.ej., teofilina) o moderadamente (p.ej., melatonina y tizanidina).

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Meliane Diario deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Meliane Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Meliane Diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Meliane Diario se debe suspender su administración inmediatamente. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de padecer defectos congénitos en hijos de mujeres que han empleado AOC antes de la gestación, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron AOC de forma inadvertida durante los primeros días del embarazo.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Meliane Diario (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede verse influida por AOC ya que pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por tanto, generalmente no se debe recomendar el uso de AOC hasta finalizar el periodo de lactancia (ver sección 4.2). Pueden ser excretados con la leche materna pequeñas cantidades de anticonceptivos orales y/o sus metabolitos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Meliane Diario sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Meliane Diario son: náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, depresión, cambios de humor, dolor mamario, sensibilidad mamaria. Ocurren en $\geq 1\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo arterial y venoso.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Infecciones e infestaciones		vaginitis, incluyendo candidiasis			
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones anafilácticas/ anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios	exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en el apetito (aumento o disminución)	intolerancia a la glucosa	exacerbación de la porfiria
Trastornos psiquiátricos		cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido			
Trastornos del sistema nervioso	cefaleas, incluyendo migrañas	nerviosismo, vértigo			exacerbación de corea
Trastornos oculares				intolerancia a las lentes de contacto	neuritis óptica*, trombosis vascular retinal.
Trastornos vasculares				tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial	agravamiento de varices
Trastornos gastrointestinales		náuseas, vómitos, dolor abdominal	cólicos, hinchazón		pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos hepatobiliares				ictericia colestásica	colecistopatía incluyendo cálculos biliares**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia	eritema nodoso	eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios					síndrome hemolítico urémico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	sangrados, manchados	dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción mamaria, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción vaginal y ectropión cervical, amenorrea.			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		retención de líquidos, edema, cambios de peso (ganancia o pérdida).			
Exploraciones complementarias			aumento de la presión sanguínea, cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia	disminución de los niveles séricos de folatos***	

(*) La neuritis óptica puede llevar a una pérdida de la visión completa o parcial.

(**) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades vesiculares preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(***) Los niveles de folato sérico pueden verse disminuidos por la terapia con anticonceptivos orales. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de dejar de tomarlos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

A continuación, se listan las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas, que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos orales combinados (ver también sección 4.3 y 4.4):

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras alteraciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOCs)
- Hipertensión
- Aparición o agravamiento de alteraciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con otosclerosis
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema
- Alteraciones de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

Interacciones

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden dar lugar a hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en caso de sobredosis de comprimidos activos son náuseas, vómitos y hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas incluso antes de su menarquia, si toman accidentalmente este medicamento. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas, código ATC: G03AA10

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de varios factores. Se considera que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección contra el embarazo, los AOC tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver secciones 4.4 y 4.8), pueden ser útiles al decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular, la menstruación es, con frecuencia, menos dolorosa y el sangrado es menos intenso. Esto último puede dar lugar a una reducción en la aparición de déficit de hierro. Al margen de esto, existe evidencia de disminución del riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Además, se ha demostrado que los AOC de dosis más alta (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, patología mamaria benigna y embarazo ectópico. Aún está por confirmar si esto también se puede aplicar a los AOC de menor dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Gestodeno

Absorción

Gestodeno administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1 hora después de una administración única, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3,5 ng/ml. La biodisponibilidad es aproximadamente del 99%.

Distribución

Gestodeno se fija a la albúmina plasmática y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,3% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroide libre, el 69% se fija específicamente a la SHBG. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye sobre la proporción de gestodeno fijado a proteínas plasmáticas, produciendo un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de gestodeno es de 0,7 l/kg.

Biotransformación

Gestodeno es metabolizado completamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento del plasma es de 0,8 ml/min/kg. No se encontró ninguna interacción directa cuando se administró conjuntamente y de forma aguda gestodeno con etinilestradiol.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de gestodeno disminuyen en dos fases. La fase terminal de disposición se caracteriza por una semivida de aproximadamente 12 horas. El gestodeno no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 6:4. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

La farmacocinética del gestodeno está influida por los niveles de SHBG, que aproximadamente se duplican cuando se administra junto con etinilestradiol. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del fármaco aproximadamente se cuadruplican, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

- Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 65 pg/ml en 1,7 horas. Durante la absorción y primer paso hepático etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20-65%.

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98%), e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformación

Etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10-20 horas respectivamente. El fármaco no se excreta sin

metabolizar, siendo excretados los metabolitos de etinilestradiol por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

Según la semivida variable de la fase de disposición terminal plasmática y la ingestión diaria, los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de etinilestradiol se alcanzarán aproximadamente después de una semana.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No obstante, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

lactosa monohidrato
almidón de maíz
povidona K 25
estearato de magnesio (E470b)
sacarosa
povidona K 90
macrogol 6000
carbonato de calcio (E170)
talco (E553b)
cera montana glicolada
óxido de hierro amarillo (E172)
óxido de hierro rojo (E172)
glicerol 85% (E422)
dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase que contiene un blíster de PVC/aluminio con 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 - 5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.031

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/abril/1999
Fecha de la última renovación: 27/abril/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.