

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GYNEPLEN 2,0 mg/0,035 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos beige (comprimidos activos)

Cada comprimido contiene 2,0 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

Comprimidos blancos (comprimidos de placebo)

Los comprimidos no contienen principio activo.

Composición cualitativa y cuantitativa

Comprimidos beige (comprimidos activos)

Cada comprimido contiene 2,0 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

Comprimidos blancos (comprimidos de placebo)

Los comprimidos no contienen principio activo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Comprimidos beige (comprimidos activos)

lactosa monohidrato (29,115 mg por comprimidos) y sacarosa (19,637 mg por comprimido).

Comprimidos blancos (comprimidos de placebo)

lactosa hidratada (67,66 mg por comprimido) y sacarosa (33,664 mg por comprimido)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Cada envase contiene 21 comprimidos activos de color beige, con 2,0 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol cada uno, seguidos de 7 comprimidos de placebo, de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del acné andrógeno-dependiente moderado a severo (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad reproductiva.

Para el tratamiento del acné, GYNEPLEN se debe usar exclusivamente en caso de ausencia de respuesta al tratamiento tópico o a la antibioterapia sistémica.

Puesto que GYNEPLEN también actúa como anticonceptivo hormonal, no debe administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales (ver sección 4.3).

4.2. Posología y forma de administración

GYNEPLEN inhibe la ovulación y, por tanto, previene el embarazo. Por consiguiente, las pacientes que estén tomando GYNEPLEN no deben usar un anticonceptivo hormonal adicional, ya que la paciente estaría expuesta a una dosis excesiva de hormonas.

Posología

GYNEPLEN debe tomarse regularmente para alcanzar la eficacia terapéutica y, adicionalmente, la protección anticonceptiva requerida. La pauta de administración de GYNEPLEN es similar a la pauta habitual de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. Por tanto, deben tenerse en cuenta las mismas normas de administración. La toma irregular de GYNEPLEN puede provocar hemorragias intermenstruales y podría deteriorar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

Forma de administración

Cómo tomar GYNEPLEN

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 los comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día después al último comprimido del envase previo. Habitualmente la hemorragia por privación comienza en los días 2-3 después de comenzar la toma de los comprimidos de placebo, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de GYNEPLEN

- 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 otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

La paciente debe empezar a tomar GYNEPLEN preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo del AOC que estaba tomando previamente y, como muy tarde, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos de placebo de su AOC previo.

- Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (minipíldora, inyección, implante), o de un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La paciente puede cambiar cualquier día de la toma de la minipíldora (si se trata de un implante o un SIU, 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 paciente puede comenzar de inmediato. Cuando así lo haga, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre

Se debe aconsejar a la paciente que empiece del día 21 al 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la paciente 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 del uso de GYNEPLEN, o bien la mujer tiene que esperar para comenzar el tratamiento a su primer periodo menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, véase el apartado 4.6.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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

Si la paciente se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La paciente 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 paciente 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 paciente del intervalo usual libre de toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La paciente 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 paciente haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la paciente que tome precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía del intervalo libre de toma de comprimidos. 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 paciente haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la paciente que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La paciente 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. El siguiente envase debe comenzarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que la paciente presente hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la paciente 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 paciente olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal libre de toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos 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 los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en el apartado “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la paciente 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 paciente debe continuar con el siguiente envase de GYNEPLEN 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 paciente puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de GYNEPLEN se reanuda tras la fase de toma de comprimidos de placebo.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la paciente está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo libre de toma de comprimidos 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 por disrupción y manchado (spotting) durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

Duración de uso

El tiempo para que remitan los síntomas es de al menos tres meses. El médico debe valorar periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento.

Si se produce una recurrencia, semanas o meses después de la suspensión de la toma de comprimidos, puede reanudarse el tratamiento con GYNEPLEN. Encaso de reinicio del tratamiento con GYNEPLEN (tras un intervalo sin toma de comprimidos de al menos un mes) debe considerarse el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (ver sección 4.4)

4.3. Contraindicaciones

En presencia de cualquiera de los procesos que se indican a continuación, no se deben emplear preparados que contengan combinaciones de estrógenos/progestágenos. Si cualquiera de estos procesos aparece por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- uso concomitante de otro anticonceptivo hormonal (ver sección 4.1);
- presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular;
- antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana);
- presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio);
- presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples, de trombosis venosa o arterial (ver sección 4.4) tales como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave;
- predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada (APC), déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S,

- hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus);
- antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana);
 - migraña con aura focal;
 - valvulopatías trombogénicas;
 - pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia a hipertrigliceridemia grave;
 - presencia o antecedentes de 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-dependiente;
 - meningioma o antecedentes de meningioma
 - hemorragia vaginal no diagnosticada;
 - embarazo conocido o sospecha del mismo;
 - lactancia;
 - hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

GYNEPLEN está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, (ver secciones 4.4 y sección 4.5).

GYNEPLEN no está indicado en pacientes de sexo masculino.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

GYNEPLEN se compone del progestágeno acetato de ciproterona y del estrógeno etinilestradiol y se administra durante 21 días en un ciclo mensual. Durante los 7 restantes días del ciclo se administra placebo. Su composición es similar a la de un anticonceptivo oral combinado (AOC)

La experiencia clínica y epidemiológica con combinaciones de estrógenos/progestágenos, como GYNEPLEN, se basa predominantemente en los datos disponibles de los anticonceptivos orales combinados (AOCs). Por tanto, las siguientes advertencias relacionadas con el empleo de AOC también son válidas para GYNEPLEN.

Duración de uso

El tiempo para que remitan los síntomas es de al menos tres meses. El médico debe valorar periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento.

Si alguna de las afecciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben valorar los beneficios del uso de GYNEPLEN frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida empezar a usar GYNEPLEN. Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava, se exacerba o aparece por primera vez, la mujer debe consultar a su médico. El médico entonces debe decidir si se debe interrumpir el uso de GYNEPLEN.

Se ha notificado la aparición de meningiomas múltiples asociados con el uso durante largos períodos de tiempo (años) de acetato de ciproterona en dosis superiores a 25 mg/día. Ante un diagnóstico de meningioma, el tratamiento con GYNEPLEN debe ser interrumpido.

Razones para el cese inmediato en la toma de GYNEPLEN

- Primer episodio, o exacerbación, de cefaleas de tipo migrañoso, o cefaleas inusualmente frecuentes o graves.
- Alteraciones súbitas de la visión o de la audición, u otras alteraciones de la percepción.
- Primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos (como dolores inusuales o inflamación de la/s pierna/s, dolores punzantes al respirar o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor o tensión precordial.

- Seis semanas antes de cualquier cirugía mayor programada (abdominal, ortopédica), cualquier cirugía de las piernas, tratamiento médico de las venas varicosas o periodos de inmovilización prolongada, como por ejemplo, después de accidentes o de una intervención quirúrgica. No se debe reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. En caso de cirugía de emergencia, suele estar indicada la profilaxis trombótica, por ejemplo con heparina subcutánea.
- Aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado.
- Aumento de los ataques/crisis epilépticas.
- Aumento significativo de la presión sanguínea.
- Aparición de depresión grave.
- Dolor abdominal superior intenso o hepatomegalia.
- Claro empeoramiento de aquellas enfermedades que se conoce que pueden empeorar durante el uso de anticonceptivos hormonales o durante el embarazo.
- El embarazo es un motivo para detener el tratamiento de forma inmediata, ya que algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales tomados en fases tempranas del embarazo podrían incrementar ligeramente el riesgo de malformaciones fetales, aunque otros estudios han fracasado en su intento de apoyar estos descubrimientos. Por lo tanto, esta posibilidad no puede excluirse.

Trastornos circulatorios

- El uso de GYNEPLEN conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado cuando no se utiliza. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en el que una mujer empieza a usar GYNEPLEN por primera vez o en el que reinicia el uso o se cambia a GYNEPLEN después de un intervalo sin tomar comprimidos de por lo menos un mes. El tromboembolismo venoso puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV es entre 1,5 y 2 veces superior en usuarias de GYNEPLEN respecto al riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOCs) que contienen levonorgestrel, y que podría ser similar al que presentan los AOCs que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.
- Es probable que el grupo de usuarias de GYNEPLEN incluya pacientes que presentan un riesgo cardiovascular mayor e inherente tal como el que se asocia al síndrome ovárico poliquístico.
- En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los anticonceptivos hormonales con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio).
- En usuarias de anticonceptivos hormonales, se ha notificado de forma extremadamente rara, casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas.
- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de accidente cerebrovascular, pueden incluir: dolor y/o inflamación inusual y unilateral en los miembros inferiores; dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo; crisis de disnea de aparición repentina; episodios de tos de inicio repentino; cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida repentina de visión, parcial o completa; diplopía; habla confusa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores, abdomen «agudo».
- El riesgo de acontecimiento tromboembólico venoso aumenta con:
 - La edad;
 - El tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar GYNEPLEN);
 - Los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal;
 - La inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, con al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de GYNEPLEN con antelación;

- La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).
- El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular aumenta con:
 - La edad
 - El tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar GYNEPLEN.
 - La dislipoproteinemia
 - La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
 - La hipertensión
 - La migraña
 - La enfermedad valvular cardíaca
 - La fibrilación auricular
 - Los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal.
- Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.
- Es preciso tener en cuenta el mayor riesgo de tromboembolismo durante el puerperio (ver sección 4.6 para la información sobre “Embarazo y lactancia”).
- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de GYNEPLEN (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede ser la razón para interrumpir inmediatamente el uso de GYNEPLEN.

Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de GYNEPLEN que contacte con su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de GYNEPLEN. Se debe instaurar un método de anticoncepción adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Tumores

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 en tratamiento con 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 y el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con las no usuarias de AOC. 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 lo tanto, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC en alguna ocasión tienden a estar 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 con riesgo vital. 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.

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a otros factores como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (HPV).

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.

Meningioma

Se ha notificado la aparición de meningiomas (individuales y múltiples) asociados al uso de acetato de ciproterona, especialmente en dosis altas de 25 mg y superiores y durante un tiempo prolongado (ver sección 5.1). Si a una paciente se le diagnostica meningioma, se debe interrumpir todo tratamiento que contenga ciproterona, incluido GYNEPLEN, como medida de precaución.

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 utilizan medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

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.

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 GYNEPLEN, es prudente que el médico retire el tratamiento y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de GYNEPLEN si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales.

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 periodo de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

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.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de GYNEPLEN 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 de GYNEPLEN.

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

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 GYNEPLEN.

Si en mujeres que padecen hirsutismo, recientemente se han desarrollado síntomas o han aumentado sustancialmente, deben aclararse las posibles causas (tumor productor de andrógenos, déficit de enzimas suprarrenales).

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá valorar la interrupción del tratamiento. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión. 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.

Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con GYNEPLEN es necesario obtener una historia clínica y una exploración física completas, y estas deben repetirse periódicamente a lo largo del tratamiento. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer cuadros que contraíndiquen su uso (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc...) o que supongan factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el uso de GYNEPLEN. La frecuencia y la naturaleza de estas valoraciones deben basarse en las guías o recomendaciones establecidas y adaptarse a cada mujer individualmente pero, por lo general, deben incluir especial referencia a la tensión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo la citología cervical y pruebas analíticas pertinentes.

Se debe advertir a las mujeres que los medicamentos como GYNEPLEN no protegen frente a la infección por VIH (SIDA), ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de GYNEPLEN puede disminuir si la paciente olvida tomar algún comprimido (ver apartado «Conducta a seguir en caso de olvido de la toma de comprimidos»), presenta trastornos gastrointestinales (ver apartado «Consejos en caso de trastornos gastrointestinales»), o toma alguna medicación concomitante (ver apartado 4.5).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con GYNEPLEN, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse disminuyendo el efecto terapéutico y aumentando el riesgo de embarazo y de aparición de hemorragias intermenstruales (ver apartado 4.5).

Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de GYNEPLEN se puede producir sangrado irregular (manchado [spotting] o hemorragia por disrupción), 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 se realizarán los métodos diagnósticos apropiados para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

En algunas mujeres puede que no se produzca la hemorragia por privación durante la fase de toma de comprimidos de placebo. Si GYNEPLEN se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en el apartado 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 el tratamiento con GYNEPLEN.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Asimismo los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, tampoco deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 GYNEPLEN deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno sólo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento

con esta combinación de medicamentos. GYNEPLEN puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Las interacciones entre combinaciones de estrógenos/progestágenos, como GYNEPLEN, y otros fármacos pueden dar lugar a hemorragia por disrupción y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

- Medicamentos que pueden disminuir la concentración sérica de etinilestradiol
La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia de GYNEPLEN.
 1. Por reducción del tránsito intestinal
 - Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio)
 - Purgantes
 - Algunos antibióticos como la eritromicina
 2. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)
 - Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato
 - Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina
 - 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 interrumpir el tratamiento con Hierba de San Juan
 3. Por disminución de la circulación enterohepática
 - Penicilina y derivados
 - Tetraciclinas
 4. Otros
 - Algunos medicamentos antiretrovirales: ritonavir, nelfinavir, nevirapina

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de GYNEPLEN, o elegir otro método de anticoncepción. Con fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos activos del envase de GYNEPLEN, se debe omitir la toma de los comprimidos de placebo y comenzar el siguiente envase de GYNEPLEN.

- Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol
 - atorvastatina
 - inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol.
 - sustancias que inhiban la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.
- Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales
 - 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 3-bloqueantes: los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Teofilina.

- Corticoides: prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a las mismas, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunarizina. Se ha observado que el tratamiento concomitante con flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.

B. *Disminuirse*

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

Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

• Pruebas de laboratorio

El uso de preparaciones como GYNEPLEN pueden 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 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 los niveles de 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; aumento de la agregación 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La administración de GYNEPLEN está contraindicada durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con GYNEPLEN, la medicación debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia

La administración de GYNEPLEN también está contraindicada durante el periodo de lactancia. El acetato de ciproterona puede pasar a la leche de las mujeres en periodo de lactancia. Aproximadamente el 0,2% de la dosis materna llegará al recién nacido a través de la leche, lo que corresponde a una dosis de aproximadamente 1 µg/kg. Durante la lactancia establecida, el 0,02% de la dosis diaria materna de etinilestradiol puede llegar al recién nacido a través de la leche.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de GYNEPLEN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

El riesgo de tromboembolismo es mayor en usuarias de GYNEPLEN. Para más información (ver sección 4.4)

Se ha notificado la aparición de meningiomas múltiples en pacientes tratados durante largos períodos de tiempo (años) con acetato de ciproterona en dosis superiores a 25 mg/día.

Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con:

- Incremento del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama (véase el apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las reacciones adversas se citan a continuación clasificadas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones comunes

Frecuentes: vaginitis, incluyendo candidiasis.

Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: cambios en el apetito (aumento o disminución).

Raras: intolerancia a la glucosa.

Muy raras: exacerbación de la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefaleas, incluyendo migrañas.

Frecuentes: nerviosismo, vértigo.

Muy raras: exacerbación de corea.

Trastornos oculares

Raras: intolerancia a las lentes de contacto.

Muy raras: neuritis óptica*, trombosis vascular en la retina.

Trastornos vasculares

Raras: tromboembolismo

Muy raras: agravamiento de varices. Frecuencia no conocida: aumento de la presión sanguínea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: cólicos, hinchazón.

Muy raras: pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular.

Trastornos hepatobiliares

Raras: ictericia colestásica

Muy raras: colecistopatía incluyendo cálculos biliares**.

Trastornos de piel y anejos

Poco frecuentes: rash, cloasma que puede persistir.
Raras: eritema nodoso.
Muy raras: eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: síndrome hemolítico urémico.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Muy frecuentes: sangrados, manchados.

Frecuentes: 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

Frecuentes: retención de líquidos, edema, cambios de peso (ganancia o pérdida).

Pruebas de laboratorio

Poco frecuentes: cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia.

Raras: 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 disminuir. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de interrumpir el tratamiento con GYNEPLEN.

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

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos graves en usuarias de AOCs., que se discuten en la sección 4.4 Advertencias y precauciones de empleo:

- Trastornos tromboembólicos venosos
- Trastornos tromboembólicos arteriales

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 este caso son: náuseas, vómitos y, en adolescentes, ligera hemorragia vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógenos y estrógenos; ciproterona y estrógeno. Código ATC: G03HB01

Mecanismo de acción

Acetato de ciproterona, contenido en GYNEPLEN, inhibe la influencia de los andrógenos, que también son producidos por el organismo femenino. De este modo, es posible tratar enfermedades cuya causa sea o bien un aumento en la producción de andrógenos o una sensibilidad especial a estas hormonas.

Mientras se está tomando GYNEPLEN, se reduce la función aumentada de las glándulas sebáceas, que desempeñan un papel importante en el desarrollo de acné y seborrea. Esto lleva, habitualmente después de 3 a 4 meses de tratamiento, a la curación de las exacerbaciones existentes de acné. Generalmente, el exceso de grasa del pelo y la piel desaparece antes. De igual manera, disminuye la pérdida de pelo que frecuentemente acompaña a la seborrea. El tratamiento con GYNEPLEN está indicado en mujeres en edad fértil que presenten formas leves de hirsutismo, y en particular en casos de ligero aumento del vello facial; no obstante, los resultados no se hacen aparentes hasta varios meses después de su uso.

Además del efecto antiandrogénico descrito, el acetato de ciproterona tiene también un efecto gestacional intenso. De este modo, la administración aislada de acetato de ciproterona produciría alteraciones del ciclo, que se evitan en GYNEPLEN mediante su combinación con etinilestradiol. Esto es así siempre que el preparado se tome cíclicamente según las instrucciones.

El efecto anticonceptivo de GYNEPLEN 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, las combinaciones estrógenos/progestágenos tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (véase “Advertencias” y “Reacciones Adversas”), 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. 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.

Meningioma:

De acuerdo con los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre el acetato de ciproterona y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos de la seguridad social francesa (CNAM) e incluyó a una población de 253.777 mujeres usuarias de comprimidos de ciproterona de 50 – 100 mg. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de ciproterona en dosis altas (dosis acumulada ≥ 3 g) y mujeres con ligera exposición al acetato de ciproterona (dosis acumulada < 3 g). Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada.

Dosis acumulada de acetato de ciproterona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	HR_{adj} (IC del 95%)^a
Ligeramente expuestas (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Expuestas a ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
más de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Ajustado en base a la edad como variable tiempo-dependiente y al estrógeno en el momento de la inclusión

Una dosis acumulada de 12 g, por ejemplo, puede corresponder a un año de tratamiento con 50 mg/día durante 20 días cada mes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Acetato de ciproterona

Absorción

Acetato de ciproterona administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1,6 horas después de una administración única se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 15 ng/ml. La biodisponibilidad es aproximadamente del 88%.

Distribución

Acetato de ciproterona se fija casi exclusivamente a la albúmina plasmática. Sólo el 3,5 - 4% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye sobre la unión a proteínas plasmáticas de acetato de ciproterona. El volumen aparente de distribución de acetato de ciproterona es de aproximadamente 986 +/- 437 L.

Metabolismo

Acetato de ciproterona es metabolizado casi completamente. El principal metabolito en plasma fue identificado como 15 β hidroxil acetato de ciproterona (1 5 β -OH-CPA), que se forma mediante la enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. La tasa de aclaramiento del plasma es de aproximadamente 3,6 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de acetato de ciproterona disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de aproximadamente 0,8 horas, y aproximadamente 2,3 - 3,3 días. Acetato de ciproterona se excreta parcialmente sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 1:2. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1,8 días.

Estado de equilibrio

La farmacocinética de acetato de ciproterona no está influida por los niveles de SHBG. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del fármaco aumentan en aproximadamente 2,5 veces, 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 71 pg/ml en 1,6 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.

Metabolismo

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 aproximadamente 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 de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del fármaco, comparados con una dosis única, son superiores en un 60%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

En estudios experimentales en animales de tolerancia sistémica, tras la administración oral repetida, no se observaron signos de intolerancia sistémica que pudieran contraindicar el uso en humanos, a las dosis requeridas para las indicaciones dadas.

No se han realizado estudios experimentales en animales sobre un posible efecto sensibilizante de etinilestradiol y acetato de ciproterona.

Embriotoxicidad / teratogenicidad

Las investigaciones sobre los efectos embriotóxicos y teratogénicos utilizando la combinación de los dos principios activos no mostraron efectos indicativos de un efecto teratogénico general tras el tratamiento durante la organogénesis previa al desarrollo de los órganos genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación hormono-sensible de los órganos genitales (aproximadamente después del día 45 de embarazo) podría producir signos de feminización en fetos masculinos tras dosis mayores. La observación de neonatos varones que sufrieron una exposición intrauterina a acetato de ciproterona no mostró ningún signo de feminización. No obstante, el embarazo es una contraindicación para la utilización de GYNEPLEN.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de genotoxicidad de primera línea reconocidas ofrecieron resultados negativos cuando se realizaron con acetato de ciproterona. Sin embargo, pruebas realizadas posteriormente mostraron que acetato de ciproterona era capaz de producir aductos con el ADN (y un aumento en la actividad reparadora del ADN) en hepatocitos de ratas y monos, y también en hepatocitos humanos recién aislados, mientras que en hepatocitos de perro no se detectaron aductos con el ADN.

Esta formación de aductos con el ADN se produjo a los niveles de exposición que cabía esperar en los regímenes posológicos recomendados para acetato de ciproterona. Las consecuencias *in vivo* del tratamiento con acetato de ciproterona fueron el aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que las enzimas celulares estaban alteradas en ratas hembra, y un aumento de la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas transportadoras de un gen bacteriano como diana para la mutación.

La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyarían un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Las investigaciones realizadas sobre la tumorigenicidad de acetato de ciproterona en roedores tampoco revelaron ningún indicio de un potencial tumorigénico específico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

En resumen, los hallazgos disponibles no indican que exista ninguna objeción para el uso de GYNEPLEN en humanos, si se usa de acuerdo a las instrucciones para cada indicación, y en la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz sin gluten
Povidona K25
Estearato de magnesio
Sacarosa
Povidona K90
Polietilenglicol 6000
Carbonato de calcio
Talco

Glicerol 85%
Dióxido de titanio
Óxido de hierro
Cera montana glicolada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tira de PVC y hoja de aluminio con revestimiento termosoldable.

Presentación: envase blíster con 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Effik, S.A
C/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.256

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

14/12/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

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>