

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Verezana 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.
Excipientes con efecto conocido: 57,170 mg de lactosa monohidrato

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Aspecto: comprimido recubierto con película, redondo, biconvexo y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Anticoncepción oral
- Tratamiento del acné moderado tras el fracaso de terapias tópicas adecuadas o tratamiento antibiótico oral en mujeres que deciden utilizar un anticonceptivo oral.

La decisión de prescribir Verezana 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 Verezana con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Método de administración

Vía oral.

Posología

Para ambas indicaciones, contracepción hormonal y tratamiento de las mujeres con acné moderado Verezana debe tomarse según las siguientes indicaciones. Para mantener la eficacia contraceptiva, siga las instrucciones en la sección “Manejo de comprimidos olvidados”.

Debe tomar un comprimido de Verezana al día, durante 21 días consecutivos.

El comprimido se debe tomar cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido.

El primer comprimido se debe extraer del blíster individual marcado con el día de la semana en que se empiezan a tomar los comprimidos (p. ej., «Lun» para lunes).

Los comprimidos se deben seguir tomando en la dirección de las flechas hasta que se haya consumido todo el blíster.

Durante el descanso de 7 días sin comprimidos después de tomar los comprimidos durante 21 días, se produce una hemorragia por privación que empieza entre 2 y 3 días después de haber tomado el último comprimido.

Después del descanso de 7 días, se siguen tomando los comprimidos del siguiente blíster, independientemente de que la hemorragia continúe o no.

La protección anticonceptiva persiste también durante el período de descanso de 7 días.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejorías posteriores tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

Cómo iniciar la administración de Verezana

- *Si no se ha usado un anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior)*

Los comprimidos se deben comenzar a tomar el día 1 del ciclo de la mujer (el primer día de la menstruación). Si se administra correctamente, Verezana ofrece protección anticonceptiva desde el primer día.

Si los comprimidos se empiezan a tomar entre el segundo y el quinto día, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional (método de barrera) durante los primeros 7 días de administración.

- *Si se ha usado antes otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal, parche transdérmico):*

La mujer debe empezar a tomar Verezana preferiblemente el día después del último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior, pero a más tardar al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o comprimidos sin hormonas de su AOC anterior. Si una mujer utilizaba previamente un anillo vaginal o un parche transdérmico, debe empezar a tomar Verezana el día de la retirada del anillo o parche transdérmico.

- *Si se ha usado antes un método con progestágeno solo (mini-píldora, implante, fármaco inyectable) o sistema intrauterino de liberación progesterona SLI):*

Si la mujer tomaba previamente la minipíldora, puede empezar a tomar los nuevos comprimidos el día de la semana que desee; si cambia desde un implante o SLI, debe empezar a tomar Verezana el día de la extracción del implante o dispositivo; si cambia desde un inyectable, debe empezar en el momento en que tendría que ponerse la siguiente inyección.

En cualquier caso, es necesario utilizar un método anticonceptivo no hormonal (método de barrera) adicional durante los 7 días primeros de administración de Verezana.

- *Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo*

La mujer puede empezar a tomar Verezana inmediatamente. En este caso no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- *Después de un parto o aborto en el segundo trimestre*

Dado que el riesgo de acontecimientos tromboembólicos aumenta en el período inmediatamente después del parto, las mujeres que no estén en período de lactancia o que hayan sufrido un aborto en el segundo trimestre no deben tomar anticonceptivos orales antes de 21-28 días después del parto. Durante los 7 primeros días de administración de los comprimidos se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (método de barrera) adicional. Si ya ha habido relaciones sexuales, se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de que la mujer empiece a tomar Verezana o se debe esperar hasta la siguiente menstruación.

Para mujeres lactantes, ver sección 4.6.

Duración de la administración

Verezana puede tomarse el tiempo que se desee como método anticonceptivo hormonal y siempre que no lo desaconseje ningún riesgo para la salud (ver sección 4.4 para revisiones periódicas).

Dosis olvidadas

Si la mujer ha **olvidado tomar solo un comprimido pero han transcurrido menos de 12 horas** desde la hora habitual, debe de tomar el comprimido inmediatamente. Debe reanudar la toma de los comprimidos posteriores a la hora habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si han transcurrido **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva ya no está totalmente garantizada.

Para los comprimidos olvidados, se aplican las dos reglas básicas siguientes:

1. La administración de los comprimidos no se debe interrumpir durante más de 7 días.
2. Los comprimidos se deben tomar regularmente durante al menos 7 días para suprimir eficazmente el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico.

En consecuencia, se pueden dar los siguientes consejos en la práctica diaria:

Semana 1

El comprimido olvidado debe tomarse tan pronto como se acuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Los siguientes comprimidos deben tomarse a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método de barrera, como un preservativo, durante los siguientes 7 días. Si una mujer ha tenido relaciones sexuales durante los 7 días anteriores al comprimido omitido, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Cuantos más comprimidos se olviden y cuanto más se acerque el intervalo regular sin comprimidos, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

El comprimido olvidado debe tomarse tan pronto como se acuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Los siguientes comprimidos deben tomarse a la hora habitual. Si los comprimidos se han tomado regularmente de acuerdo con las instrucciones durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no se necesita ningún método anticonceptivo adicional. Si este no es el caso o se ha olvidado más de un comprimido, se debe usar un método anticonceptivo adicional durante los próximos 7 días.

Semana 3

La protección anticonceptiva ya no está totalmente garantizada debido al próximo intervalo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, al ajustar el horario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Al adherirse a cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, debe seguir la primera de estas dos opciones y usar precauciones adicionales también durante los próximos 7 días.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Los siguientes comprimidos deben tomarse a la hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se hayan tomado todos los comprimidos del actual, de modo que no haya interrupción entre la toma de comprimidos. Es poco probable que la mujer tenga una hemorragia por privación hasta el final del segundo paquete, pero puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede aconsejar a la mujer que suspenda la toma de comprimidos del envase actual. Luego, la mujer debe tener un descanso sin tabletas de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó tomar comprimidos, y luego continuar con el siguiente paquete.

Si se han olvidado comprimidos y posteriormente no se produce sangrado por privación durante el primer intervalo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Qué hacer en caso de problemas gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales, la absorción puede no completarse y se deben tomar medidas contraceptivas adicionales. Si el vómito y/o diarrea ocurre en las 3-4 horas posteriores a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. Si transcurren más de 12 horas, se aplica el consejo relativo a los comprimidos olvidados, tal como se indica en la sección “Gestión de comprimidos olvidados”. Si la mujer no desea cambiar su horario normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales de otro blíster.

Retrasar la hemorragia por privación

Para retrasar la hemorragia por privación, se deben seguir tomando comprimidos del siguiente blíster de Verezana inmediatamente, sin el período de descanso. La hemorragia por privación puede retrasarse tanto como lo desee la mujer, pero, como máximo, hasta el final del segundo blíster. Durante este período puede producirse hemorragia intermenstrual o manchado. Después del descanso regular de 7 días, se puede seguir tomando Verezana de la forma habitual.

Para cambiar su período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, puede acortar su próximo intervalo sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo sin comprimidos, mayor será el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que se produzca una hemorragia intermenstrual y manchado durante el uso del envase subsiguiente (al igual que cuando se retrasa un período).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

Verezana solo está indicado después de la menarquia.

Pacientes de edad avanzada

No aplica. Verezana no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Verezana está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Verezana no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

Forma de administración

El comprimido se debe tomar cada día aproximadamente a la misma hora. Debe tragarse entero, con un poco de líquido si es necesario.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones enumeradas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones ocurre por primera vez durante el uso de AHCs, el producto debe suspenderse inmediatamente:

- 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, tal 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 del mismo (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
- Pancreatitis previa o existente si se acompaña de hipertrigliceridemia importante
- Hepatopatía previa o existente siempre que la función hepática no se haya normalizado (incluido síndrome de Dubin-Johnson y de Rotor)
- Tumores hepáticos previos o existentes (benignos o malignos)
- Tumores malignos hormonodependientes conocidos o sospechados (p. ej., de los genitales o mama)
- Sangrado vaginal sin diagnosticar
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes descritos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 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 Verezana.

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 Verezana.

En caso de trombosis sospechada o confirmada, se debe suspender el uso de AHC. En caso de que se inicie una terapia anticoagulante, se debe iniciar un método anticonceptivo alternativo adecuado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

Trastornos circulatorios

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. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Verezana con el de estos medicamentos de menor riesgo. Otros productos, como el dienogest/etinilestradiol, pueden tener hasta 1,6 veces 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 los anticonceptivos hormonales combinados, 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).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año.

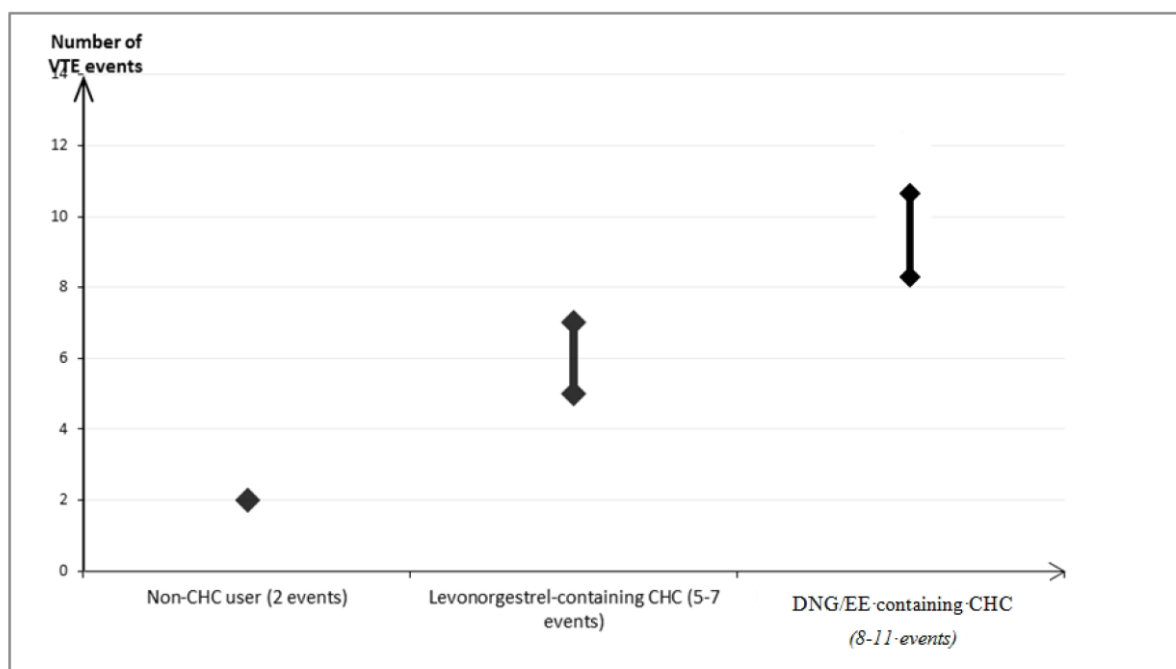
¹ Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres -año (MA), basados en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.² Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV en las usuarias de dienogest/etinilestradiol es ligeramente superior en comparación con las usuarias de AHC que contienen levonorgestrel (índice de riesgo de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30)

² Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV en las usuarias de dienogest/etinilestradiol es ligeramente superior en comparación con las usuarias de AHC que contienen levonorgestrel (índice de riesgo de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30)

Este 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.

Número de TEV events por 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).

Verezana 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, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche /comprimido /anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después 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 Verezana.

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.	
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 un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria 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 “Fertilidad, 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 falta de aliento 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. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos 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 hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han 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 usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Verezana está contraindicado si una mujer presenta 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 de 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.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico 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 del 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 informado un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias prolongadas de AHC, pero sigue existiendo controversia sobre hasta qué punto este hallazgo es

atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y otros factores como el papiloma humano virus (VPH).

Mama

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos describió un riesgo ligeramente mayor (RR = 1,24) de cáncer de mama en mujeres que utilizaban habitualmente anticonceptivos orales combinados.

Este riesgo mayor vuelve gradualmente al riesgo básico correspondiente a la edad en los 10 años siguientes a la suspensión del uso de anticonceptivos orales combinados. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número de diagnósticos adicionales de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales combinados o en las que los tomaron en el pasado es pequeño en comparación con el riesgo global de sufrir un cáncer de mama.

En casos raros, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos en usuarias de AHC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor intenso en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AHC.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o fatales.

Otras afecciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AHC.

Aunque se han informado pequeños aumentos en la presión arterial en muchas mujeres que toman AHC, los aumentos clínicamente relevantes son raros. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AHC, entonces es prudente que el médico retire el AHC y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de AHC si se pueden lograr valores normotensivos con terapia antihipertensiva. Sin embargo, si durante el uso de un AHC en hipertensión preexistente, los valores de presión arterial constantemente elevados o un aumento significativo de la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se debe retirar el AHC.

Se ha informado que las siguientes condiciones ocurren o empeoran tanto con el embarazo como con el uso de AHC, pero la evidencia de una asociación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia colestásica y/o prurito, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, Corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con la otosclerosis.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AHC.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con la colestasis que ocurrió previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AHC.

Aunque los AHC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de modificar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AHC en dosis bajas (que contienen <0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser cuidadosamente observadas, particularmente en la etapa inicial del uso de AHC.

Durante el uso de AHC se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Enfermedades psiquiátricas

El estado de ánimo deprimido y la depresión son efectos indeseables bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe recomendar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Puede ocurrir cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídica. Por lo tanto, las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la luz solar y la radiación ultravioleta mientras toman anticonceptivos orales combinados.

Exploración /consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Verezana, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse 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 Verezana 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.

Eficacia reducida

La eficacia de los AHC puede reducirse en el caso por ejemplo comprimidos olvidados (sección 4.2), trastornos gastrointestinales (ver sección 4.2) o medicación concomitante (ver sección 4.5).

Control de ciclo reducido

Con todos los AHC, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular solo tiene sentido después de un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces se deben considerar causas no hormonales y se indican las medidas diagnósticas adecuadas para excluir malignidad o embarazo. Estos pueden incluir curetaje.

En algunas mujeres, el sangrado por privación puede no ocurrir durante el intervalo sin comprimidos. Si el AHC se ha tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación o si se omitieron dos hemorragias por privación, se debe descartar el embarazo antes de continuar con el uso de AHC.

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: La información sobre prescripción de medicaciones concomitantes deben de ser consultadas para identificar las potenciales interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre Verezana

Las interacciones pueden producirse con medicamentos que inducen los enzimas microsomales que pueden dar lugar a un aumento en el aclaramiento de hormonas sexuales y pueden desencadenar en un sangrado vaginal ligero y/o fallo contraceptivo.

Manejo

La inducción enzimática puede observarse a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima se puede ver generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia con medicamentos la inducción puede continuar durante al menos cuatro semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método contraceptivo adicional a los AOC. El método barrera debe utilizarse durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante y durante 28 días tras la discontinuación.

Si la terapia con estos medicamentos comienza al final del envase de AOCs, el nuevo envase de AOCs debe iniciarse sin realizar el intervalo usual sin comprimidos.

Tratamiento a largo plazo

En mujeres con tratamiento a largo plazo con sustancias activas inductoras enzimáticas, se recomienda utilizar otro método contraceptivo no hormonal.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOCs (disminuyen la eficacia de los ACOs por inducción enzimática) por ejemplo:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación VIH como ritonavir, nevirapina y efavirenz y probablemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, modafinil y productos que contengan remedios a base de hierbas como la Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de ACOs

Cuando se co-administra con ACOs, muchas combinaciones con inhibidores de la VIH proteasa e inhibidores de la transcriptasa nucleósida reversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del virus de la hepatitis C pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógenos y progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente significativo en algunos casos.

Por lo tanto, la información para la prescripción concomitante con medicaciones VIH/Hepatitis C deben de ser consultadas para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, debe utilizarse cualquier método contraceptivo de barrera por las mujeres que estén en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa no nucleósido reversa.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos)

Se desconoce la relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos.

La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno, progestina o ambos. Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, cuando se toman concomitantemente con un contraceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

Verezana y otros medicamentos:

Los AHC pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Sin embargo, según los datos *in vitro*, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP a la dosis terapéutica.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol está inhibiendo el aclaramiento de los sustratos de CYP1A2, lo que lleva a un aumento de una semana (p. ej., teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) en su concentración plasmática.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las mujeres que tomen Verezana 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 estas combinaciones de medicamentos. Verezana se puede reiniciar 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estas combinaciones de medicamentos.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de hígado, tiroides, funciones adrenales y renales, niveles de plasma de proteínas (por ejemplo corticosteroides - globulinas de unión a hormonas sexuales, lípidos / lipoproteínas), parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro de los valores normales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Verezana no está indicado durante el embarazo.

Debe descartarse el embarazo antes de que una mujer empiece a utilizar este medicamento. Si se produce un embarazo durante el uso de Verezana, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento.

Extensos estudios epidemiológicos no han revelado un aumento del riesgo de malformaciones en niños cuyas madres habían tomado anticonceptivos orales combinados antes de quedarse embarazadas y la mayoría de estudios epidemiológicos hasta la fecha no ha demostrado un efecto teratógeno por la administración inadvertida de anticonceptivos orales durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales mostraron efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). A partir de los resultados de los estudios en animales, no puede descartarse un efecto adverso hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados durante el embarazo no ha revelado la existencia de efectos adversos en humanos.

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

Lactancia

Los AHC pueden influir en la lactancia, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse con la leche durante el uso de AHC y pueden afectar al niño. Por lo tanto, Verezana no debe usarse hasta que la madre lactante haya destetado por completo a su hijo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Ver sección 4.4 sobre reacciones adversas graves en usuarias.

Las frecuencias de reacciones adversas de 0,03 mg de etinilestradiol/2,0 mg de dienogest para la anticoncepción oral y para el tratamiento del acné moderadamente grave observadas en estudios clínicos (N = 4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen como "frecuentes" ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), "poco frecuentes" ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y "raras" ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$). Los efectos indeseables adicionales que solo ocurrieron durante los estudios posteriores a la comercialización y cuya frecuencia no se puede estimar se enumeran en "no conocida".

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA v. 12.0)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o micosis vulvovaginales	salpingo-ovaritis, infección urinaria, cistitis, mastitis, cervicitis, micosis, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			leiomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			anemia	

Trastornos del sistema inmunológico			reacciones alérgicas	Inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos			virilismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento del apetito	anorexia	
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo	depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, agresividad	cambios del estado de ánimo, disminución o aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	cefaleas	mareos, migraña	ictus isquémico, alteraciones cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			sequedad ocular, irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			sordera súbita, acúfenos, vértigo, deterioro de la capacidad auditiva	
Trastornos cardíacos			trastornos cardiovasculares, taquicardia ²	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, molestias en las venas, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal ³ , náuseas, vómitos, diarrea	gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné, alopecia, erupción cutánea ⁴ , prurito ⁵	dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eccema, psoriasis, hiperhidrosis, melasma, anomalía pigmentaria/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios cutáneos, reacciones cutáneas, piel de naranja, nevus en araña.	urticaria, eritema nodular, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor en las mamas ⁶	hemorragias por privación irregulares ⁷ , sangrados intermenstruales ⁸ , hipertrofia mamaria ⁹ , edema de mama, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pelvico	displasia cervical, quistes en anejos uterinos, dolor en anejos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos generales		cansancio ¹⁰	dolor torácico, edema periférico, enfermedades gripales, inflamación, fiebre, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		aumento de peso	aumento de triglicéridos sanguíneos, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso	
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			manifestación de una mama accesoria asintomática	

² incluida frecuencia cardíaca acelerada

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta muy ligeramente entre las usuarias de AHC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad con el uso de AHC.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Cáncer de cuello uterino

Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis al usar AHC)
- Hipertensión
- Aparición o deterioro de condiciones para las cuales la asociación con el uso de AHC 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 gestationis, pérdida de audición relacionada con la otosclerosis
- Alteraciones de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia a la insulina periférica
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma

³ incluido dolor en abdomen alto y bajo, molestias/meteorismo.

⁴ incluida erupción cutánea macular

⁵ incluido prurito generalizado

⁶ incluida molestias en las mamas y dolorimiento en las mamas

⁷ incluida menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea

⁸ consistente en hemorragia vaginal y hemorragia

⁹ incluida tumefacción de la mama/tumefacción

¹⁰ incluida astenia e indisposición general

Interacciones

Se puede producir sangrado vaginal ligero y/o fallos anticonceptivos como resultado de las interacciones con otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La toxicidad oral aguda de etinilestradiol y dienogest es muy baja. Si, por ejemplo, un niño toma varios comprimidos de Verezana al mismo tiempo, es poco probable que presente síntomas tóxicos. Los síntomas que pueden ocurrir en tal caso son náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede incluso ocurrir en niñas antes de la menarquia, si accidentalmente toman el medicamento. Por lo general, no se requiere un tratamiento específico. Se debe administrar terapia de apoyo si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticonceptivos hormonales para uso sistémico, combinaciones fijas de progestágenos y estrógenos

Código ATC: G03AA16

Verezana es un anticonceptivo oral combinado antiandrogénico que contiene el estrógeno etinilestradiol y el progestágeno dienogest.

El efecto anticonceptivo de Verezana se basa en la interacción de varios factores, de los que el más importante de los observados es la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción vaginal.

El efecto antiandrogénico de la combinación de etinilestradiol y dienogest se basa en parte en el descenso de la concentración sérica del andrógeno. En un estudio multicéntrico con etinilestradiol/dienogest se demostró una mejoría notable de los síntomas de acné de leve a moderadamente grave y una influencia favorable en la seborrea.

Dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona con una afinidad *in vitro* por el receptor de la progesterona de 10 a 30 veces menor que otros progestágenos sintéticos. Datos *in vivo* en animales mostraron un potente efecto progestagénico y un efecto antiandrogénico. Dienogest no tiene una acción significativa androgénica, mineralocorticoidea o glucocorticoidea *in vivo*.

Se ha observado que la dosis de inhibición de la ovulación de dienogest solo es de 1 mg/día.

Con el uso de AOC en dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), se reduce el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. Queda por confirmar si esto también se aplica a los ACO de dosis más bajas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol se absorbe rápida y completamente después de la ingestión. Las concentraciones séricas máximas de alrededor de 67 pg/ml se alcanzan aproximadamente de 1,5 a 4 horas después de la administración de un comprimido recubierto con película de Verezana.

Etinilestradiol se metaboliza extensamente durante la absorción y el efecto de primer paso hepático, dando lugar a una biodisponibilidad oral media de aproximadamente el 44%.

Distribución

Etinilestradiol se une de forma importante (alrededor del 98%) pero inespecífica a la albúmina sérica e induce un aumento de las concentraciones séricas de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen absoluto de distribución de etinilestradiol es de 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformación

Etinilestradiol es metabolizado por conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática; en el proceso se forman varios metabolitos hidroxilados y metilados que se encuentran en el suero como metabolitos libres o como glucurónido o sulfato conjugados. La tasa de aclaramiento es de aproximadamente 2,3 – 7 ml/min/kg.

Condiciones en el estado estacionario

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan en la segunda mitad de un ciclo de tratamiento cuando los niveles séricos de etinilestradiol son aproximadamente dos veces más altos en comparación con una dosis única.

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol se reducen en dos fases, caracterizadas por semividas de alrededor de 1 hora y 10 - 20 horas, respectivamente.

Etinilestradiol no se excreta inalterado. Los metabolitos se eliminan por la orina y la bilis en una proporción de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es, aproximadamente, de un día.

Dienogest

Absorción

Dienogest se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. Las concentraciones séricas máximas de 51 ng/ml se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la ingestión de un comprimido recubierto con película de Verezana. Se ha demostrado una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 96% en combinación con etinilestradiol.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a SHBG o globulina transportadora de corticosteroides (CBG). Aproximadamente un 10% de la concentración sérica total del principio activo se encuentra como esteroide libre. Un 90% se une a la albúmina de forma no específica. El aumento de SHBG inducido por etinilestradiol no influye en la unión del dienogest a las proteínas séricas. El volumen aparente de distribución de dienogest oscila entre 37 y 45 l.

Biotransformación

Dienogest es metabolizado principalmente por hidroxilación y conjugación a metabolitos que son en gran medida inactivos endocrinológicamente. Estos metabolitos se eliminan muy rápidamente del plasma, de forma que no se encuentran metabolitos significativos en el plasma humano, además de dienogest inalterado. El aclaramiento total (CL/F) después de una dosis única es de 3,6 l/h.

Eliminación

Los niveles séricos de dienogest se reducen con una semivida de alrededor de 9 horas. Por vía renal solo se excretan cantidades insignificantes de dienogest inalterado. Después de la administración oral de 0,1 mg de dienogest por kg de peso corporal, la proporción de excreción renal/fecal es de 3:2. Aproximadamente un 86% de la dosis administrada se elimina en 6 días, la fracción principal (es decir, un 42%) se excreta principalmente en la orina en las primeras 24 horas.

Condiciones en el estado de equilibrio

La farmacocinética de dienogest no está influida por el nivel de SHBG. Cuando se toma diariamente, los niveles séricos de principio activo aumentan alrededor de 1,5 veces y alcanzan el estado de equilibrio a los 4 días de la administración.

Absorción

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos con etinilestradiol y dienogest revelaron los efectos estrogénicos y progestágenos esperados.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que el etinilestradiol y el dienogest tienen el potencial de suponer un riesgo para el medio ambiente acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona (30)
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa (E464)
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Aceite de semilla de algodón, hidrogenado
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PVC/PVDC aluminio) en una caja plegable.

Envases:

1 blíster x 21 comprimidos recubiertos con película

3 blíster x 21 comprimidos recubiertos con película

6 blíster x 21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). 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

Teva Pharma S.L.U.

c/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta

Alcobendas 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76948

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

Noviembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/ 2023

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

i