

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

adieris 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG
dienogest/etinilestradiol

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principios activos: dienogest, etinilestradiol

Un comprimido recubierto con película contiene:

dienogest	2 mg
etinilestradiol	0,03 mg

Excipiente con efecto conocido

Lactosa monohidrato (60,90 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película redondos de color blanco. Diámetro aprox.: 5 mm.

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 adieris 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 adieris con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Si se realiza un uso adecuado de los anticonceptivos orales combinados, el fracaso es de aproximadamente un 1% por año. Si el comprimido se olvida o se toma incorrectamente, la frecuencia de fallo puede aumentar.

Cómo tomar adieris

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar diariamente a la misma hora (si es necesario con algún líquido), según el orden impreso en el blíster. Se toma un comprimido recubierto con película al día durante 21 días consecutivos. Cada envase sucesivo se inicia después de 7 días sin toma de comprimidos, por lo general se produce una hemorragia por privación en este periodo. Normalmente, esta comienza 2-3 días después de tomar el último comprimido y puede continuar incluso después de tomar el primer comprimido recubierto con película del siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se han 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.

Se aconseja el uso a largo plazo, respetando los principios aplicables a la indicación de la anticoncepción.

Forma de administración

Vía oral.

Cómo empezar a tomar adieris

Sin tratamiento anticonceptivo hormonal previo en el último mes:

Se debe iniciar el uso de adieris el primer día del ciclo menstrual (el primer día de la menstruación se cuenta como Día 1). También se puede tomar en el 2º - 5º día de la menstruación, pero en este caso se deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera adicionales durante los primeros siete días del primer ciclo.

Cambio a partir de un anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado [AOC], anillo vaginal, parche transdérmico):

La mujer debe comenzar a tomar adieris el día siguiente al intervalo habitual sin toma de comprimidos o de placebo del AOC utilizado anteriormente, o el día después a la toma del último comprimido que contenga sustancias activas del AOC anterior. En el caso de que se utilizara un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe comenzar a tomar adieris preferiblemente el día de la extracción y, a más tardar, el día en que debería volver a ponérselo.

Cambio a partir de un método solo con progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno:

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU el día de su extracción, de un inyectable cuando fuese necesaria la próxima inyección), pero en todos estos casos se debe aconsejar el uso adicional de un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre:

La mujer puede comenzar inmediatamente. Al hacerlo, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre:

Se debe aconsejar a la mujer que comience de 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si se comienza más tarde, se le debe aconsejar a la mujer que utilice adicionalmente un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar un embarazo antes de empezar a usar el AOC o la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver la sección 4.6.

Recomendaciones en caso de comprimidos olvidados

El efecto anticonceptivo de adieris se puede ver reducido si no se toma regularmente.

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como lo recuerde y continuar con los siguientes comprimidos en el horario habitual.

Si la toma se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva se puede reducir. En este caso, deben tenerse en cuenta las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma de comprimidos no se debe interrumpir nunca durante más de 7 días.

2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para lograr una buena inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

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

Semana 1

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego debe seguir tomando los comprimidos según el horario habitual. Además, se debe emplear un método de barrera, como el preservativo, durante los 7 días siguientes. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Cuantos más comprimidos se olviden y más cerca estén del intervalo de descanso habitual, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego debe seguir tomando los comprimidos según el horario habitual. Si ha tomado los comprimidos correctamente los 7 días previos al comprimido olvidado, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si no es así, o si ha olvidado más de un comprimido, se recomienda tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los próximos 7 días.

Semana 3

Debido a la proximidad del periodo de descanso sin comprimidos, el riesgo de una reducción de la eficacia anticonceptiva es muy elevado. Sin embargo, mediante el ajuste de la pauta de toma de comprimidos, la reducción de la protección anticonceptiva aún se puede evitar. Siguiendo una de las dos siguientes opciones, no hay necesidad de tomar medidas anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días previos al olvido del comprimido, la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de estas dos opciones y también se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego debe seguir tomando los comprimidos según el horario habitual. El siguiente envase se debe iniciar en cuanto termine el actual, es decir, no debe haber descanso entre los dos envases. No es probable que la usuaria tenga una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero podría experimentar algunas manchas o sangrado intermenstrual durante la toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar la suspensión de la toma del envase actual, seguida de un periodo de siete días de descanso sin comprimidos, incluyendo los días en los que se olvidó tomar el comprimido. Después continuar la toma de comprimidos con un nuevo envase.

Si la mujer olvidó tomar los comprimidos y posteriormente no tiene hemorragia por privación en el siguiente periodo de descanso sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si el vómito se produce dentro de las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido recubierto con película, se aplicarán las recomendaciones relativas a los comprimidos olvidados que se indican en la sección 4.2 “Recomendaciones en caso de comprimidos olvidados”. Si la mujer no quiere cambiar su pauta de toma de comprimidos habitual, tendrá que tomar el o los comprimidos adicionales de otro envase.

Cómo retrasar el sangrado menstrual

Para retrasar el sangrado menstrual, la usuaria debe continuar con otro envase de adieris sin el intervalo de descanso habitual sin comprimidos. Esta pauta puede prolongarse mientras se desee hasta el final del segundo envase. Mientras esté tomando este segundo envase, la mujer puede experimentar algún sangrado

intermenstrual o manchado. La ingesta regular de adieris se reanuda después del intervalo habitual de 7 días sin toma de comprimidos.

Para cambiar el sangrado menstrual a un día de la semana distinto al que la mujer está acostumbrada con su pauta habitual, se puede aconsejar acortar la duración del periodo de descanso sin comprimidos los días que desee. Cuanto más corto es el periodo de descanso, mayor es la probabilidad de que el sangrado menstrual no se produzca y de que se experimente sangrado intermenstrual o manchado durante la toma del siguiente envase (similar a cuando se retrasa el sangrado menstrual).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

adieris sólo está indicado después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No procede. adieris no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia hepática

adieris está contraindicado en mujeres con trastornos hepáticos graves (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

adieris no ha sido investigado en pacientes con función renal alterada. Los datos disponibles no sugieren un cambio de tratamiento en esta población de pacientes.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. En caso de que aparezca alguna de estas circunstancias por primera vez mientras se usa el AHC debe detenerse inmediatamente la toma de los mismos:

- 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
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia grave;
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática, si los valores de función hepática no se han normalizado;

- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Si se sabe o se sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej. de los órganos genitales o las mamas);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Embarazo o sospecha de embarazo;
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

adieris está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, 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 adieris.

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 adieris.

Debe interrumpirse el uso de AHC si se sospecha o se confirma TEV o TEA. En caso de que se inicie la terapia anticoagulante, se debe comenzar a utilizar 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. Otros medicamentos como dienogest/etinilestradiol pueden aumentar 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 dienogest/etinilestradiol, 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 dosis bajas de un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

Se estima² que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre 8 y 11 mujeres desarrollarán un TEV en el periodo de un año.

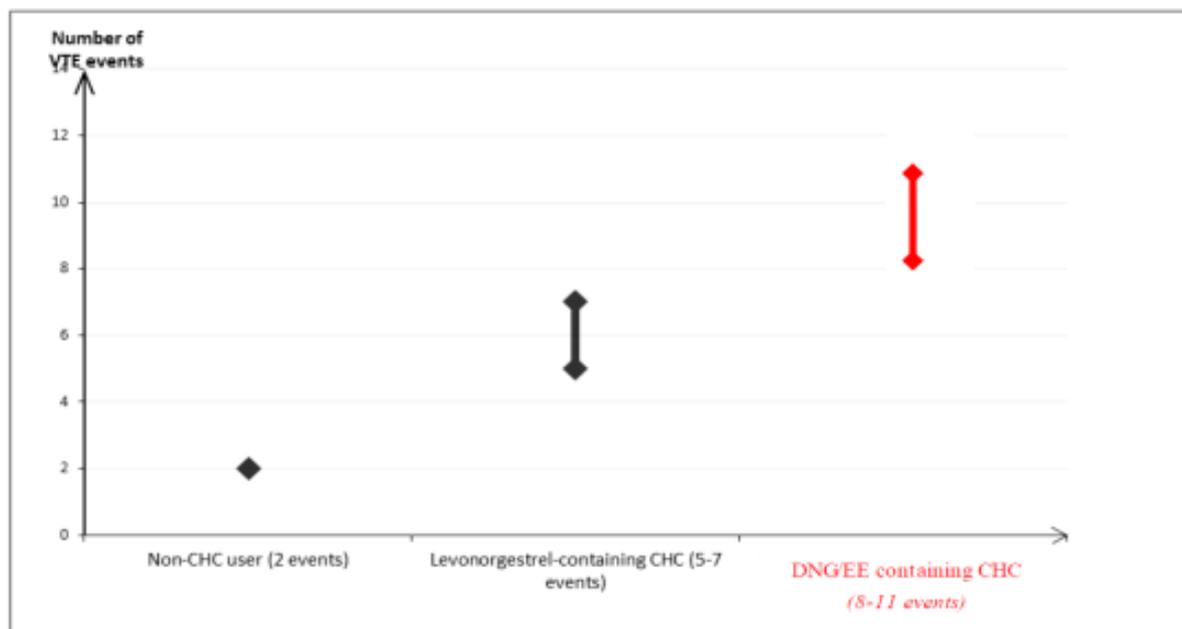
¹Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

²Datos de un meta-análisis estiman que el riesgo de TEV en usuarios de dienogest/etinilestradiol es ligeramente superior en comparación con usuarias de AOCs que contienen levonorgestrel (relación de riesgo de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30).

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo de posparto.

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

Número de casos de TEV 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).

adieris 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 comprimido (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

<p>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.</p>	<p>anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de adieris.</p>
<p>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).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes</p>
<p>Aumento de la edad</p>	<p>En especial por encima de los 35 años</p>

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 periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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

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

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

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardiacos 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). adieris 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 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 cardiacos acelerados o irregulares.

• **Tumores**

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es una infección persistente por VPH (virus del papiloma humano). En algunos estudios se ha informado de un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOCs, pero sigue habiendo controversia sobre la medida en que este hallazgo es atribuible a los efectos confusos de otros factores identificados, como el cribado cervical y el comportamiento sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera.

En un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos se comprobó un ligero aumento del riesgo relativo (RR= 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que están utilizando AOCs. El riesgo adicional vuelve de manera gradual al riesgo relacionado con la edad en el transcurso de los 10 años después de la interrupción del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el número adicional de cánceres de mama diagnosticados en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan pruebas de una relación causal. El patrón de aumento del riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a la combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de AOC en algún momento suelen estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han utilizado.

Se ha informado en casos raros de la aparición de tumores hepáticos benignos, y en casos aún más infrecuentes de tumores hepáticos malignos en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales que suponen una amenaza para la vida. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando aparezcan dolor abdominal superior intenso, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AOCs.

Los tumores malignos pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

• **Otros trastornos**

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de ella pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando tomen AOCs.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres tratadas con AOCs, las elevaciones de importancia clínica son raras. No obstante, si durante el uso de AOC aparece una hipertensión mantenida, es preferible que el médico retire el anticonceptivo oral combinado y trate la hipertensión como medida de precaución. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si es posible conseguir valores de presión normales con el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, si durante el uso de AOC en la hipertensión preexistente, los valores de presión arterial constantemente elevados o un aumento significativo de la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, deberá retirarse el AOC.

Se han notificado la aparición o el empeoramiento de los procesos siguientes tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero las pruebas de una asociación con el uso de AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, hipoacusia relacionada con otoesclerosis.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La reaparición de ictericia y/o prurito relacionado con colestasis que se produjo previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOCs.

Aunque los AOCs pueden tener cierto efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa, no existen pruebas de que sea necesario alterar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que toman AOCs en dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, debe vigilarse estrechamente a las mujeres diabéticas, particularmente en la etapa inicial del uso de AOC.

Se ha notificado empeoramiento de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante el uso de AOC.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de este medicamento.

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.

En las mujeres con angioedema hereditario y adquirido, el uso de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con adieris, 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 adieris 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.

La mejoría evidente de los síntomas del acné suele producirse sólo después del tercer ciclo. La mejoría del acné generalmente requiere al menos 3 meses de tratamiento.

Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede verse reducida en caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales (ver sección 4.2), o cuando se toman ciertos medicamentos de forma concomitante (ver sección 4.5).

Reducción en el control de los ciclos menstruales

Pueden producirse hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual) con todos los AOCs, sobre todo en los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos.

Si persisten el sangrado o las irregularidades menstruales, o aparecen después de ciclos regulares previos, deben tenerse en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de un proceso maligno o de un embarazo. Estas medidas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres, es posible que no se produzca hemorragia por privación durante el periodo de descanso sin comprimidos. Es improbable que la mujer esté embarazada si el AOC se ha tomado de acuerdo con las instrucciones indicadas en la sección 4.2. Sin embargo, si no se ha tomado de acuerdo con esas instrucciones antes de la primera falta de la hemorragia por privación o si hay dos faltas de estas hemorragias, deberá descartarse un posible embarazo antes de continuar el uso del AOC.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de la medicación concomitante, para identificar potenciales interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre adieris

Pueden producirse interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un incremento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y conducir a la aparición de hemorragias intermenstruales y/o fallos de la anticoncepción.

Medidas a tomar

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

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos deberían utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos del envase de AOC, se debe empezar el siguiente envase de AOC justo después del anterior, sin el habitual intervalo sin comprimidos.

Tratamiento a largo plazo

En mujeres sometidas a tratamientos de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOCs (eficacia de los AOCs disminuida por inducción enzimática), p.ej.:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, efavirenz y también posiblemente, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal, p.ej. metoclopramida, pueden reducir la concentración sérica de adieris.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs:

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, pueden hacer aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH/VHC para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres bajo tratamiento con un inhibidor de proteasa o inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos):

Dienogest es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4.

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

Las dosis de Etoricoxib de 60 a 120 mg/día han demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, especialmente cuando se toma de forma concomitante con una combinación hormonal anticonceptiva que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de adieris sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden afectar al metabolismo de determinadas sustancias activas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Sin embargo, basándose en los datos *in vitro*, la inhibición de las enzimas CYP por dienogest es poco probable a dosis terapéuticas.

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2 y un inhibidor fuertemente ligado de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En los ensayos clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no dio lugar a ningún o sólo a un aumento moderado de las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 (p. ej. midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 pueden aumentar ligeramente (p. ej. teofilina) o moderadamente (p. ej. melatonina y tizanidina).

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 tanto, las mujeres que tomen adieris deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. adieris puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio. Entre estos se encuentran: los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, la función suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (tales como corticosteroides vinculante a las globulinas) y lípidos/fracciones de

lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, estos cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

adieris no está indicado durante el embarazo.

Si el embarazo se produce durante el uso de adieris, debe retirarse el medicamento inmediatamente. Los extensos estudios epidemiológicos, no han revelado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que tomaron AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se tomaban anticonceptivos orales combinados de forma inadvertida durante el embarazo.

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

Lactancia

Los AOCs pueden influir en la lactancia, ya que pueden dar lugar a una reducción en la cantidad de leche producida y un cambio en su composición. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden ser excretados con la leche. Por lo tanto, el uso de AOCs no debe recomendarse en general hasta que la madre termine por completo la lactancia de su hijo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en las usuarias de AOC.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas al tomar adieris en la indicación de anticoncepción oral o el tratamiento de síntomas de acné moderado en mujeres que también quieren anticoncepción son dolor abdominal y dolor de mamas. Ocurren en $\geq 1\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo arterial y venoso.

Reacciones adversas en las indicaciones de "anticoncepción oral" y "tratamiento de las manifestaciones de acné de leves a moderadas en mujeres que también quieren anticoncepción".

Las frecuencias de los efectos adversos con el uso de dienogest/etinilestradiol como anticonceptivo oral y para el tratamiento de acné moderado en ensayos clínicos (N = 4.942) se resumen en la siguiente tabla.

La frecuencia de los siguientes posibles efectos secundarios se define como:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raros ($<1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos adicionales que sólo se produjeron durante los estudios posteriores a la comercialización y para los que no se puede estimar una frecuencia se enumeran bajo el epígrafe "Frecuencia no conocida". Véase la tabla.

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis, vulvovaginitis, candidiasis vaginal u otras	Salpingooforitis, infecciones del tracto urinario, cistitis, mastitis,	

		infecciones fúngicas	cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones respiratorias de vías altas, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Liomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos			Virilismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido	Depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, agresividad	Cambios del estado de ánimo, aumento de la libido, reducción de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, migraña	Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			Sequedad ocular, irritación ocular, oscilopsia, disminución de la visión	Intolerancia de las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva súbita, acúfenos, vértigo, deterioro de la audición	

Trastornos cardiacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	"Eventos tromboembólicos venosos y arteriales"*, tromboflebitis, hipertensión diastólica, desregulación ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor venoso, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómitos, diarrea	Gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, erupción cutánea ³ y prurito ⁴	Dermatitis alérgica, dermatitis/neurodermatitis atópica, eccema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, trastornos de la pigmentación/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones cutáneas, celulitis, nevus arácnico	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, molestias osteomusculares, mialgia, dolor en las extremidades	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario ⁵	Hemorragia menstrual irregular ⁶ , sangrado intermenstrual ⁷ , aumento de tamaño de las	Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía	Secreción mamaria

		mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción genital/vaginal, quiste ovárico, dolor pélvico	fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos menstruales	
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Manifestación de mama accesoria asintomática	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹	Dolor torácico, edema periférico, trastornos seudogripales, inflamación, fiebre, irritabilidad	Retención de líquidos
Exploraciones complementarias		Cambios de peso ¹⁰	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia	

¹ Incluyendo aumento de la frecuencia cardiaca

² Incluyendo dolor en abdomen superior e inferior, molestia abdominal, hinchazón

³ Incluye exantema macular

⁴ Incluyendo prurito generalizado

⁵ Incluyendo molestias en las mamas y mastalgia

⁶ Incluyendo menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea

⁷ Consiste en hemorragia vaginal y metrorragia

⁸ Incluyendo hinchazón de la mama / inflamación

⁹ Incluyendo astenia y malestar

¹⁰ Incluyendo aumento y disminución del peso corporal, así como variaciones de peso

* Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos con un grupo de anticonceptivos combinados.

"Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales" resumen las siguientes unidades médicas:

Oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia y ataque cardiaco/ infarto de miocardio/ infarto cerebral y evento vascular no especificado como una hemorragia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación se enumeran las reacciones adversas con frecuencia muy baja o retraso en la aparición de los síntomas relacionados con el grupo de anticonceptivos orales combinados (ver también la sección 4.3 y 4.4).

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

Tumores

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

- Carcinoma cervical.

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de AOC).
- Hipertensión.
- Aparición o deterioro de afecciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con la otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Disfunción hepática.
- Cambio en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros fármacos (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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No hay reportes de efectos dañinos serios por sobredosis. Se pueden presentar los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y sangrado vaginal. La hemorragia por abstinencia también puede ocurrir en mujeres jóvenes que aún no tienen la menstruación y que han tomado accidentalmente este medicamento. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: *Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas*, código ATC: G03AA16

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados (AOCs) se basa en la interacción combinada de diferentes factores, donde la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción vaginal son los más importantes.

Dienogest

El componente progestagénico de adieris, dienogest, es un derivado de la 19-nortestosterona, que tiene una afinidad de 10 a 30 veces menor por el receptor de progesterona *in vitro* en comparación con otros progestágenos sintéticos. Dienogest es un potente progestágeno y se considera el único derivado de nortestosterona con actividad antiandrogénica. Esta actividad antiandrogénica se ha demostrado en un ensayo clínico con pacientes que padecen acné vulgar inflamatorio.

Dienogest también muestra un perfil lipídico favorable con un aumento en el componente HDL.

In vivo, dienogest no tiene ningún efecto androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide significativo.

Etinilestradiol

Etinilestradiol es un estrógeno sintético oral muy potente. Al igual que el estradiol de origen natural, etinilestradiol posee un efecto proliferativo en los epitelios de los órganos genitales femeninos. Este estimula la producción de moco cervical, reduciendo su viscosidad e incrementando su fibrosidad. Etinilestradiol estimula el crecimiento de los conductos galactóforos e inhibe la lactancia. Etinilestradiol estimula la retención de líquidos extracelulares. Etinilestradiol afecta a los parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos, hemostasis, sistema renina-angiotensina-aldosterona y proteínas fijadoras del suero.

El riesgo de carcinoma de endometrio y ovario se reduce con el uso de dosis más altas de AOCs (50 µg de etinilestradiol). Aún no se ha confirmado si esto también se aplica a dosis más bajas de AOCs.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Etinilestradiol

Absorción

Administrado por vía oral, etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 67 pg/ml se alcanzan entre 1,5 a 4 horas tras la ingesta de un comprimido adieris.

Durante la absorción y el metabolismo de primer paso por el hígado, etinilestradiol se metaboliza en gran medida, por lo que su biodisponibilidad oral media es de aproximadamente el 44%.

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida, si bien no específicamente, a la albúmina sérica (alrededor del 98%) e induce un incremento en las concentraciones séricas de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Etinilestradiol tiene un volumen de distribución aparente de 2,8 a 8,6 l/kg.

Biotransformación

Etinilestradiol se elimina mediante la conjugación presistémica en la membrana mucosa del intestino delgado y en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, sin embargo, se genera toda una serie de metabolitos hidroxilados y metabolitos metilados que están presentes en el suero como metabolitos libres o como conjugados de sulfato y de glucurónido. Etinilestradiol se somete a un circuito enterohepático.

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases caracterizadas por 1 hora y 10-20 horas de vida media. El fármaco inalterado no se excreta. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en la orina y la bilis en una proporción de 4:6 con una vida media de aproximadamente 1 día.

Relación farmacocinética

Su estado de equilibrio se alcanza en la segunda mitad del ciclo de tratamiento cuando el nivel sérico es el doble que el de una dosis única.

- Dienogest

Absorción

Dienogest administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y casi completa. Se alcanzan concentraciones séricas máximas del medicamento de 51 ng/ml alrededor de 2,5 horas después de la administración de un solo comprimido. En combinación con etinilestradiol su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 96%.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica, pero no se une a SHBG o globulina fijadora de corticosteroides (CBG). Alrededor de un 10% de la concentración sérica total del medicamento está presente en forma de esteroide libre. El 90% no está específicamente unido a la albúmina. El incremento de SHBG inducido por

etinilestradiol no afecta a la unión a proteínas plasmáticas de dienogest. Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 37-45 l.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación y conjugación con la producción de metabolitos que son en su mayoría endocrinológicamente inactivos. Debido a que los metabolitos se eliminan del plasma rápidamente, y a la inalterabilidad del dienogest en el plasma humano, no se detecta una cantidad significativa de sus metabolitos. Después de una dosis única cuenta con un total de limpieza (Cl/F) de 3,6 l/h.

Eliminación

Dienogest tiene una vida media de 8,5-10,8 horas. Sólo cantidades insignificantes de dienogest se eliminan a través de los riñones de forma inalterada. Los metabolitos de dienogest se excretan en la orina y la bilis en una proporción de 3:1. La vida media de eliminación de los metabolitos es de 14,4 horas.

Estado de equilibrio

La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles de SHBG. Cuando se administra a diario, el nivel sérico del medicamento se incrementa alrededor de 1,5 veces, alcanzando el estado de equilibrio después de aproximadamente 4 dosis diarias.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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. No obstante, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el desarrollo de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimido

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Povidona K-30

Recubrimiento

Hipromelosa 2910
Macrogol 400 (PEG)
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.
Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/ aluminio en envases de: 21 y 3x21 y 6x21 comprimidos recubiertos con película.

Los envases pueden ir acompañados de una funda para el blíster.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.572

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2014
Fecha de la última renovación: Diciembre 2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

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