

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Serisima Diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

21 comprimidos recubiertos con película blancos (comprimidos activos):

Principio activo: etinilestradiol, dienogest

1 comprimido recubierto contiene: 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 60,90 mg de lactosa monohidrato.

7 comprimidos recubiertos con película verdes (comprimidos de placebo):

El comprimido no contiene principios activos.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 55.50 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película de principio activo son blancos, redondos de aproximadamente 5,0 mm de diámetro.

Los comprimidos recubiertos con película de placebo son verdes, redondos de aproximadamente 5,0 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

Tratamiento del acné moderado tras el fallo de tratamientos tópicos adecuados o tratamiento antibiótico oral en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología y forma de administración

Se debe tomar un comprimido de Serisima Diario cada día durante 28 días consecutivos.

Los comprimidos se deben tomar aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario.

El primer comprimido que se debe tomar es el que corresponde al día de la semana en el que comienza la medicación tal y como aparece escrito en el blíster (ej. “LUN” para Lunes).

El resto de las tomas se deben hacer siguiendo la dirección de las flechas, hasta que se haya agotado el blíster.

Cada envase sucesivo se comenzará al día siguiente de terminar el último comprimido del envase previo. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de comenzar a tomar los comprimidos verdes de placebo (última fila) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase.

Inicio del tratamiento con Serisima Diario

No ha utilizado un anticonceptivo hormonal previamente en el mes anterior

La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día de su sangrado menstrual). Cuando se toma correctamente la anticoncepción comienza el primer día en el que se inicia la dosis.

Si se inicia la toma en los días 2 y 5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar además un método anticonceptivo no hormonal (de barrera) en los primeros 7 días del primer ciclo.

Cambio de otro anticonceptivo oral combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal, parche transdérmico) al anticonceptivo hormonal

Dependiendo del tipo de anticonceptivo oral combinado tomado previamente, la toma de dienogest/etinilestradiol debe comenzar o bien el día después del intervalo habitual sin toma de comprimidos, al día siguiente de la toma del último comprimido activo o del último comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal previo. Si se ha utilizado previamente el parche transdérmico o el anillo vaginal, entonces, se debe comenzar a tomar Serísima Diario el día después del intervalo habitual sin anillo vaginal o sin parche transdérmico.

Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (minipíldora, implante, inyección) o sistema intrauterino (SLI)

Si ha tomado la minipíldora anteriormente, el cambio se puede hacer cualquier día, en el caso de un implante o de un SLI, el día de su extracción; y en el caso de un dispositivo inyectable, en el momento en que correspondería la siguiente inyección. En todos estos casos, es necesario usar otro método de protección no hormonal (método de barrera) durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre de embarazo

Se puede empezar a tomar los comprimidos inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva adicional.

Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre (para el uso durante la lactancia, ver sección 4.6.)

Al ser mayor el riesgo de tromboembolismo inmediatamente después de haber dado a luz, el uso de anticonceptivos orales no debe comenzar hasta 21-28 días después del parto en madres no lactantes o tras haber sufrido un aborto en el segundo trimestre. Durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos es necesario añadir un método anticonceptivo no hormonal (de barrera). Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe descartar que se haya producido un embarazo o la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual antes de comenzar a tomar de nuevo la píldora.

Duración del tratamiento

Dienogest/etinilestradiol se puede utilizar durante tanto tiempo como se desee utilizar un método anticonceptivo hormonal, sin que esto suponga riesgo alguno para la salud (para las revisiones rutinarias, ver sección 4.4.6.).

La mejora aparente del acné normalmente lleva al menos 3 meses y se ha informado de mejoría posterior después de seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres de 3 - 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente tras revisar la necesidad de continuar el tratamiento.

Olvido de comprimidos

El efecto anticonceptivo de dienogest/etinilestradiol se puede ver reducido si no se toma con regularidad.

La protección anticonceptiva no se ve afectada si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer se tenía que haber tomado un comprimido. El resto de los siguientes comprimidos se deben tomar a la hora habitual.

La protección anticonceptiva no se garantiza si han transcurrido más de 12 horas desde que la mujer se tenía que haber tomado un comprimido. La probabilidad de un embarazo aumenta a medida que el comprimido olvidado está más cerca de los comprimidos de placebo verdes.

Si el habitual sangrado por privación no tiene lugar tras haber olvidado tomar su dosis, se debe excluir el hecho de que pudiese estar embarazada hasta que vaya a comenzar un nuevo envase.

Las dos reglas básicas siguientes se aplican en caso de olvido de los comprimidos:

1. La toma de los comprimidos activos nunca se debe interrumpir durante más de 7 días.
2. La supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario requiere al menos 7 días de consumo ininterrumpido de los comprimidos.

Por tanto, en caso de olvido de la toma de los comprimidos, la forma de actuar es la siguiente:

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque ello signifique tener que tomar dos comprimidos el mismo día. Posteriormente, continuará tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes deberá usar un método anticonceptivo no-hormonal.

Si tan sólo se ha olvidado un comprimido en la segunda semana no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional.

Si se ha olvidado más de un comprimido, hasta que tenga lugar la siguiente hemorragia por privación, se debe utilizar un método anticonceptivo no-hormonal adicional.

1. Si han transcurrido menos de 7 días entre el comprimido olvidado y el último comprimido del blíster actual, se debe comenzar con el siguiente blíster de inmediato. En lugar de tomar los comprimidos placebo de color verde comience tomando los comprimidos del siguiente blíster. Es muy probable que no se tenga hemorragia por privación hasta que termine de tomar el segundo blíster, no obstante, podría manchar o experimentar un ligero sangrado.
2. De forma alternativa, también es posible dejar de tomar los comprimidos activos del envase actual. En ese caso, la mujer debe tomar los comprimidos verdes de placebo durante 7 días, incluidos los días en los que se olvidó los comprimidos, y después continuará con el siguiente envase.

4.2.5 Consejos en caso de vómitos o diarrea

En caso de vómitos o diarrea intensa transcurridas las primeras 4 horas de haber tomado dienogest/etinilestradiol, la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales. Además, se deben tener en cuenta las mismas indicaciones que en el caso de olvido de la toma de un comprimido (ver también la sección 4.2.4.). Si la mujer desea mantener su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales de otro envase. En caso de que los problemas gastrointestinales persistan, debe tomar medidas anticonceptivas no hormonales adicionales y debe consultar con su médico.

4.2.6. Cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la mujer debe empezar un nuevo envase inmediatamente sin tomar los comprimidos verdes de placebo del envase actual. Los periodos se pueden retrasar tanto como se desee, pero no más tarde del final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Posteriormente, se reanuda la toma habitual de dienogest/etinilestradiol después de la toma de los comprimidos de placebo.

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (ACHs) no se deben utilizar en los siguientes casos:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV):
 - Tromboembolismo venoso, TEV actual (con tratamiento con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (por ejemplo, trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP)).
 - Predisposición adquirida o hereditaria conocida de tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC (incluido el factor V de Leiden), deficiencia antitrombótica III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4.)
 - Elevado riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de uno o varios factores de riesgo (ver sección 4.4.).

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):
 - Tromboembolismo arterial, tromboembolismo arterial actual o antecedentes del mismo como por ejemplo tromboembolismo arterial (como por ejemplo infarto de miocardio) o afección prodrómica (como por ejemplo angina de pecho),
 - enfermedad cerebrovascular, ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (como por ejemplo ataque isquémico transitorio, AIT),
 - predisposición hereditaria conocida o adquirida para sufrir tromboembolismo arterial como por hiperhomocisteinemia o anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolípidos, lupus anticoagulante),
 - antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales,
 - alto riesgo de tromboembolismo 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 grave.

- Tabaquismo (ver sección 4.4).
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que no se hayan normalizado los valores de la función hepática (Síndrome de Dubin-Johnson y Síndrome Rotor).
- - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos.
- - Presencia o sospecha de enfermedades malignas de los órganos genitales (ej., en las mamas o en el endometrio).
- Hemorragia vaginal de causa no diagnosticada.
- Amenorrea de causa desconocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombistavir/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

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 Serísima Diario.

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

En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, se debe suspender el uso de AHC. En caso de que se inicie un tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento 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 productos como Serísima Diario 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 Serísima Diario, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**
- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).
- 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 a dosis bajas 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 presentarán un TEV en un año.

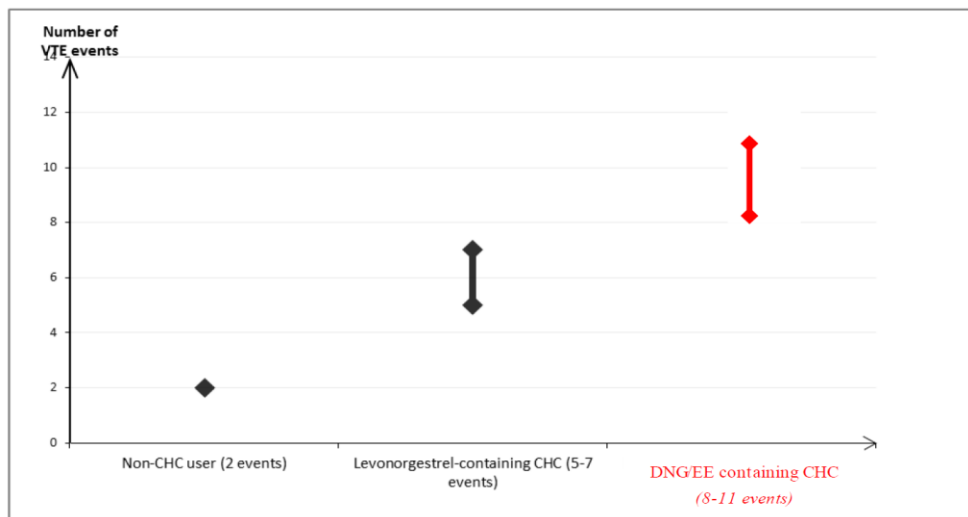
¹ Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

² Los datos de un meta-análisis estiman que el riesgo de TEV en los usuarios de Serísima Diario es ligeramente mayor en comparación con los usuarios de AHC que contienen levonorgestrel (Hazard Ratio 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 durante el embarazo o en el período de postparto.

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

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



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

Factores de riesgo de TEV

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

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

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo	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 reanudarlos hasta dos

importante.	semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.
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.	Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Serísima Diario.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar 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 “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). Serísima Diario 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 prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

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

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

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud 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.

4.4.1 Razones para interrumpir inmediatamente la toma de Serísima Diario (además de las contraindicaciones de la sección 4.3):

- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Primeros signos de inflamación venosa o signos de posible trombosis (incluyendo trombosis de retina), embolismo o infarto de miocardio (ver sección 4.3).
- Niveles de presión sanguínea constantemente elevados por encima de 140/90 mmHg. Se puede considerar la reanudación del tratamiento tan pronto como se normalicen los valores de la presión sanguínea con tratamiento hipertensivo.
- Intervención quirúrgica planeada (con al menos 4 semanas de anterioridad) o un periodo de inmovilización largo (p. ej.: después de un accidente). La toma de los comprimidos no se debe reanudar al menos hasta que no hayan transcurrido por lo menos 2 semanas tras haber vuelto a recuperar la movilidad completa.
- Primera aparición o recurrencia de una migraña.
- Si tienen lugar cefaleas con una frecuencia, duración o intensidad inusual, o si los síntomas neurológicos focales aparecen de repente (posible primer signo de un accidente cerebrovascular).
- Dolor fuerte en el abdomen alto, aumento del tamaño del hígado o síntomas de sangrado intraabdominal (posibles indicaciones de un tumor hepático, ver sección “Tumores”).
- Casos de ictericia, hepatitis, prurito generalizado, colestasis, valores alterados de la función hepática. En caso de limitación de la función hepática, las hormonas esteroideas se metabolizan en menor medida.

- Diabetes mellitus aguda.
- Porfiria, nueva o recurrente.

4.4.2 Condiciones/factores de riesgo que requieren atención médica especial:

- Enfermedades del corazón y del riñón, ya que el principio activo etinilestradiol puede causar retención de líquidos.
- Flebitis superficial, tendencia a tener varicosis fuertemente marcada, problemas de hemorragia periférica, al estar todas estas condiciones relacionadas con la aparición de trombosis.
- Aumento de la presión arterial (hasta más de 140/90 mmHg).
- Problemas de lipometabolismo. En mujeres con problemas de lipometabolismo, la proporción del estrógeno etinilestradiol puede causar un elevado aumento de los triglicéridos en plasma y consecuentemente pancreatitis y otros tipos de complicaciones (ver sección 4.3).
- Anemia de las células falciformes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas.
- Enfermedades de la vesícula.
- Migraña.
- Depresión. Se debe aclarar si los casos de depresión están asociados al uso de Serísima Diario. Si fuese necesario se pueden utilizar otros métodos anticonceptivos no hormonales.
- Reducción de la tolerancia a la glucosa/diabetes mellitus. Ya que los anticonceptivos orales combinados pueden afectar la resistencia a la insulina periférica y la tolerancia a la glucosa, es posible que fuese necesario cambiar la dosis de insulina o de cualquier otra medicación para la diabetes.
- Tabaquismo (ver sección 4.3).
- Epilepsia. Si hay un aumento de los ataques epilépticos con el uso de Serísima, se debe considerar el uso de otros métodos anticonceptivos.
- Corea de Sydenham.
- Enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).
- Síndrome urémico hemolítico.
- Fibromioma uterino.
- Otosclerosis.
- Inmovilización prolongada (ver también sección “Razones para interrumpir la toma de Serísima Diario”).
- Obesidad.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Mujeres de más de 40 años de edad.

Serísima y Cancer

Mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se demostró un pequeño incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres usuarias de AHC actualmente. Ese exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años siguientes a la interrupción del uso de AHC. Al ser el cáncer de mama una enfermedad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AHC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Cérvix

Algunos estudios epidemiológicos han indicado que las mujeres infectadas con el Virus del Papiloma Humano (VPH) que usan a largo plazo anticonceptivos hormonales tienen un riesgo mayor de desarrollar carcinoma cervical. No obstante, hasta ahora no está claro hasta qué punto este resultado se ve afectado por otros factores (p. ej.: diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de métodos anticonceptivos mecánicamente), (ver también sección 4.4.6).

Hígado

Raramente, se han notificado casos de tumores hepáticos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intra-abdominales que suponen una amenaza para la vida. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AHC en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los estudios han mostrado un aumento del riesgo de desarrollar un carcinoma de células hepáticas asociado con el uso a largo plazo de los AHC, no obstante, este tipo de tumor es muy raro.

4.4.4. Otras condiciones

Hipertensión

Se han notificado casos de hipertensión cuando se utilizan anticonceptivos orales combinados, especialmente en mujeres de más edad y con el uso a largo plazo. Los estudios han demostrado que la frecuencia de los casos de hipertensión aumenta con el contenido de progestágeno. Se debe aconsejar el uso de otros métodos anticonceptivos a aquellas mujeres con historial médico de enfermedades relacionadas con la hipertensión o ciertas enfermedades renales (ver secciones 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Cloasma

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AHC.

Angioedema hereditario y adquirido

Los estrógenos exógenos puede provocar o agravar síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

Trastornos psiquiátricos:

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

Sangrados irregulares

Se han observado casos de hemorragias o manchado en mujeres que usan AHC, especialmente, en los primeros meses del uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos. El tipo y la dosis de progestágenos puede por lo tanto ser significativa. Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen después de varios ciclos previamente regulares, habrá que valorar una causa no hormonal y se adoptarán las medidas diagnósticas oportunas para excluir un proceso maligno o la gestación. Si se han descartado ambas condiciones, se puede continuar utilizando Serísima Diario o se puede cambiar a cualquier otro anticonceptivo hormonal. El sangrado entre periodos puede evidenciar una pérdida de eficacia anticonceptiva (ver secciones 4.2 y 4.5.).

Algunas mujeres pueden no experimentar hemorragia por privación durante el intervalo sin toma de comprimidos. Si no se ha tomado Serísima Diario de acuerdo a las instrucciones de la sección “Posología y forma de administración” antes de la primera ausencia de la hemorragia por privación o si faltan dos hemorragias por privación, es necesario descartar el embarazo antes de continuar con el tratamiento.

Tras la discontinuación de los anticonceptivos hormonales, puede llevar algún tiempo volver a retomar un ciclo normal.

4.4.5 Reducción de la eficacia

La eficacia de dienogest /etinilestradiol se puede ver comprometida:

- si la mujer olvida la toma del comprimido (ver sección “Olvido de comprimidos”).
- en caso de vómitos o diarrea (ver sección “Consejos en caso de vómitos o diarrea”),
- si se ha tomado concomitantemente con ciertos tipos de medicamentos (ver sección 4.5).

Si se ha utilizado conjuntamente Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y un AHC, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional (ver sección 4.5.).

4.4.6 Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con un anticonceptivo oral combinado se debe obtener la historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares). Es necesario medir la presión arterial y realizar una exploración física, dirigida por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y 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 Serísima Diario en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

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

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

Advertencias sobre excipientes:

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

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

El uso de anticonceptivos orales combinados influye en el resultado de algunos análisis, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras), como la globulina de unión a corticosteroides y fracciones lipídicas o lipoproteicas, en los parámetros del metabolismo de los carbohidratos en sangre y en los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. La naturaleza y alcance dependen, en parte, de la dosis de las hormonas administradas

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Debe consultarse la información de otros medicamentos prescritos concomitantemente, para identificar posibles interacciones.

Influencia de otros medicamentos en Serísima Diario.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos que inducen las enzimas microsomales que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales que puede provocar hemorragia por disrupción y fracaso del método anticonceptivo.

Manejo

La inducción enzimática ya se puede observar tras algunos días de tratamiento. Generalmente la inducción enzimática máxima se puede observar en unas pocas semanas. Después de dejar el tratamiento, la inducción enzimática se puede observar aún durante 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben usar temporalmente un método de barrera además del AHC o elegir otro método anticonceptivo. Con los medicamentos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el tratamiento con el medicamento concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción.

Si el tratamiento concomitante excede el último comprimido activo del envase, se deben descartar los comprimidos placebo y comenzar de inmediato el siguiente envase.

Tratamiento a largo plazo

En las mujeres en tratamiento crónico con principios activos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda otro método anticonceptivo no hormonal eficaz.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (disminuyendo la eficacia de las hormonas sexuales por inducción enzimática), como por ejemplo:

Barbitúricos, bontentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH como ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y medicamentos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Medicamentos que aumentan la motilidad intestinal, como por ejemplo la metoclopramida, puede reducir la concentración sérica de Serísima Diario.

Sustancias que tienen efecto variable sobre el aclaramiento de las hormonas sexuales.

Cuando se administran conjuntamente hormonas sexuales con algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incluyendo combinaciones con inhibidores del HCV que pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de otros medicamentos prescritos concomitantemente VIH/HCV se debe consultar para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada al respecto. En caso de alguna duda, se debe recomendar un método de barrera adicional en aquellas mujeres en tratamiento con medicamentos inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Los siguientes principios activos pueden aumentar las concentraciones séricas de los esteroides sexuales de Serísima Diario.

- Los principios activos que inhiben la sulfatación de etinilestradiol en las paredes gastrointestinales, como por ejemplo ácido ascórbico o paracetamol.
- Atorvastatina (aumenta el AUC de etinilestradiol en un 20 %).
- Los principios activos que inhiben las enzimas microsomales hepáticas, tales como: antimicóticos tipo imidazol (p. ej.: fluconazol), indinavir y troleandomicina.

Los esteroides sexuales que contiene dienogest/etinilestradiol puede afectar al metabolismo de otros principios activos

- Al inhibir las enzimas microsomales se produce el aumento de la concentración sérica de principios activos tales como: diazepam (y otras benzodiazepinas), ciclosporina, teofilina y glucocorticoides.
- Al inhibir la glucuronidación hepática se produce la disminución de las concentraciones séricas de p. ej.: clofibrato, paracetamol, morfina, lorazepam, (así como de algunas otras benzodiazepinas) y lamotrigina.

Los estudios *in-vitro* han demostrado que dienogest en concentraciones importantes no inhibe las enzimas del citocromo P-450, de forma que, no se esperan, reacciones adversas del medicamento.

Se puede ver alterada la necesidad de insulina u otros agentes orales hipoglucémicos como resultado de la influencia de la tolerancia a la glucosa.

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 personas que toman Serísima Diario deben cambiar a un método alternativo de contracepción (p. ej. contracepción solo con progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Se puede reiniciar el tratamiento con Serísima Diario tras completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Serísima Diario no está indicado durante el embarazo.

Se debe descartar el embarazo antes de utilizar este medicamento. Si el embarazo tiene lugar durante el uso, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Los estudios epidemiológicos indican que no hay un aumento del riesgo de anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres que utilizan anticonceptivos orales antes del embarazo. También la mayoría de los estudios epidemiológicos recientes no indican un efecto teratogénico, cuando se toman inadvertidamente durante un embarazo temprano.

No se han realizado estudios con dienogest/etinilestradiol.

Se dispone de limitados datos disponibles acerca del uso de Serísima Diario durante el embarazo para poder sacar conclusiones al respecto de los efectos negativos de Serísima Diario en el embarazo y en la salud del feto o recién nacido. Hasta ahora, no hay datos epidemiológicos relevantes disponibles.

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos durante la gestación y la lactancia (ver sección 5.3). En base a estos estudios experimentales en animales, no se puede descartar de los principios activos reacciones adversas hormonales. No obstante, la experiencia general con anticonceptivos orales combinados durante el embarazo, no mostró evidencia alguna de reacciones adversas en humanos.

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

Lactancia

Serísima Diario no se debe utilizar durante la lactancia, ya que puede disminuir la producción de leche y se puede excretar en la leche materna una pequeña cantidad de principio activo. Si es posible se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal hasta que el niño deje de tomar el pecho.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dienogest/etinilestradiol no ejerce efecto alguno sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Para las reacciones adversas graves descritas en las usuarias, ver sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

La frecuencia de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (N=4.942) con el uso de dienogest/etinilestradiol para la anticoncepción oral y para el tratamiento del acné moderado, se resumen en la siguiente tabla:

Las frecuencias de las posibles reacciones adversas enumeradas se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

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

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

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Muy raras ($< 1/10.000$),

No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas están presentes en orden decreciente de gravedad. Ver la tabla a continuación.

Base de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvo vaginitis, candidiasis vaginal o signos de infección vulvo-vaginal por hongos	Salpingoovaritis, infecciones del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas denominadas candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones viricas.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Leomioma uterino, lipoma mamario.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos			Virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Humor depresivo	Depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, reacciones de agresividad.	Cambios de humor, disminución de la libido, aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Migrañas, mareos.	Accidente cerebrovascular isquémico y trastornos 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			Pérdida repentina de la audición, acúfenos, vértigo, sordera.	
Trastornos cardiacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	Tromboflebitis, TEV/TEA/embolismo pulmonar, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, rubefacción, venas varicosas, trastornos venosos, dolor varicoso.	
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, eritema ³ , prurito ⁴	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica/eczema, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, decoloración de la piel /hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones dérmicas, reacciones dérmicas, piel de naranja, lunares en la piel.	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, dolencias musculoesqueléticas, mialgia, dolor en las extremidades.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario ⁵	Sangrado menstrual irregular ⁶ , metrorragia ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, sangrado vaginal, quistes en los ovarios, dolor pélvico.	Displasia cervical, quiste del útero anexo, dolor del útero anexo, quiste mamario, enfermedad mamaria fibroquistica, dispareunia, galactorrea, alteraciones menstruales.	Secreción de las glándulas mamarias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹	Dolor torácico, edema periférico, síntomas parecidos a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad.	Retención de líquidos

Exploraciones complementarias		Cambios en el peso ¹⁰	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia.	
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Manifestación de mama accesoria asintomática	

¹ Incluyendo aumento del ritmo cardiaco,

² Incluyendo dolor en el alto y bajo abdomen, malestar abdominal e hinchazón,

³ Incluyendo eritemas maculares,

⁴ Incluyendo prurito generalizado,

⁵ Incluyendo síntomas en las mamas y mastalgia,

⁶ Incluyendo menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea,

⁷ Consistente en hemorragia vaginal y metrorragia,

⁸ Incluyendo hinchazón/aumento mamario,

⁹ Incluyendo astenia y malestar,

¹⁰ Incluyendo aumento, disminución y fluctuaciones de peso,

Se han enumerado, para ciertas reacciones adversas, respectivamente, los términos MedDRA (versión 12.0) que mejor aplican. No se enumeran los sinónimos o las condiciones relacionadas, sin embargo, se deben considerar. Se notificaron los siguientes efectos adversos graves en mujeres usuarias de AHC, mencionados en la sección 4.4.:

- enfermedades tromboembólicas venosas,
- enfermedades tromboembólicas arteriales,
- accidentes cerebrovasculares,
- hipertensión,
- hipertrigliceridemia,
- modificación de la tolerancia a la glucosa o concentración por la influencia de la resistencia periférica a la insulina,
- tumores hepáticos (benignos y malignos),
- insuficiencia hepática,
- cloasma,
- aparición o empeoramiento de enfermedades en las que no está clara la relación con el uso de AHC: ictericia o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, Corea de Sydenham, herpes gestacional, otosclerosis relacionada con la pérdida de audición, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cáncer de cérvix.

La frecuencia del diagnóstico del cáncer de mama aumenta entre las usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce si hay una relación causal con el uso de AHC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

Interacciones

Se pueden dar fallos de anticoncepción y hemorragias por disrupción por interacciones de medicamentos (inductores de las enzimas) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Entre los síntomas de sobredosis por anticonceptivos orales combinados en adultos y niños se incluyen: náuseas, vómitos, sensibilidad en las mamas, dolor de estómago, somnolencia/cansancio, y en mujeres y niñas puede tener lugar además sangrado vaginal. No existen antídotos específicos. El tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Dienogest y etinilestradiol.

Código ATC: G03AA16.

Serísima Diario es un eficaz compuesto antiandrógenos indicado en la anticoncepción oral, que consiste en un estrógeno etinilestradiol y un progestágeno dienogest.

El efecto anticonceptivo de dienogest/etinilestradiol se basa en la interacción de diversos factores, de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

El efecto antiandrogénico de la combinación de etinilestradiol/dienogest se basa, entre otras cosas, en la reducción de las concentraciones séricas de andrógenos. En un estudio multicéntrico con dienogest/etinilestradiol se pudo observar una mejora esencial en los síntomas del acné de leve a moderado, así como un efecto favorable sobre la seborrea.

Etinilestradiol

Etinilestradiol es un estrógeno oral sintético altamente efectivo. Etinilestradiol tiene un efecto proliferativo en el epitelio de los órganos genitales femeninos, tal y como sucede con el estradiol natural. Etinilestradiol estimula la producción del moco cervical, reduciendo la viscosidad y aumentando su fibrosidad.

Etinilestradiol estimula el crecimiento de los conductos lactíferos e inhibe la lactancia. Etinilestradiol estimula la retención de fluido extracelular. Etinilestradiol afecta los parámetros de los lípidos y el metabolismo de los carbohidratos, de la hemostasis, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la unión a las proteínas séricas.

Dienogest

Dienogest es un derivado de 19-nortestosterona con una afinidad *in vitro* por el receptor de progestágenos 10 a 30 veces inferior a la de otros progestágenos sintéticos. Los datos *in-vivo* en animales demostraron un efecto progestágeno mayor y un antiandrogénico potente. Dienogest *in-vivo* no tiene una importante actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide.

La dosis inhibitoria de la ovulación de dienogest en monoterapia es de 1 mg/d.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y completa. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 67 pg/ml en 1,5 a 4 horas tras la toma de los comprimidos de dienogest/etinilestradiol. Durante la absorción y el metabolismo de primer paso hepático, etinilestradiol se metaboliza ampliamente, lo que genera una biodisponibilidad oral media de alrededor del 44 %.

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida, aunque de forma inespecífica, a la albúmina sérica (aproximadamente un 98 %) e induce un aumento de las concentraciones séricas de la hormona sexual de unión a globulina SHBG. Se ha determinado un volumen de distribución aparente aproximado de 2,8 a 8,6 l/kg.

Biotransformación

Etinilestradiol se elimina al sufrir una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugado glucurónido o sulfato en suero. Etinilestradiol está sujeto al circuito enterohepático.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de en torno a 1 hora y 10 a 20 horas, respectivamente.

Etinilestradiol no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan en bilis y orina con un ratio de 4:6.

Dienogest

Absorción

Dienogest, administrado por vía oral, se absorbe de forma rápida y completa. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de 51 ng/ml en torno a 2,5 horas después de tomar un comprimido de etinilestradiol/dienogest. Se demostró, en combinación con etinilestradiol, una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 96 %.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (GBC). Aproximadamente el 10% de la concentración sérica total del medicamento está presente como esteroide libre, aproximadamente el 90% se une de forma inespecífica a la albúmina. El volumen aparente de distribución de dienogest es de 37 a 45 litros.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación y conjugación a los metabolitos inactivos. Estos metabolitos se eliminan rápidamente del plasma, de forma que, además de dienogest inalterado en el plasma humano, no se encuentra ningún otro metabolito esencial. El aclaramiento total (Cl/F) es de 3,6 l/h después de una sola dosis.

Eliminación

Las concentraciones séricas de dienogest disminuyen con una semivida aproximada de 9 horas. Sólo cantidades insignificantes de dienogest se eliminan inalteradas por vía renal. La relación entre la eliminación urinaria y la fecal es de 3:2 tras la administración oral de dienogest 0,1 mg/kg de peso corporal. Aproximadamente el 86 % de la dosis administrada se elimina en 6 días, y el grueso de esta cantidad, el 42 % se elimina mayoritariamente por la orina en las primeras 24 horas.

Estado estacionario

La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles de SHGB. Tras la toma diaria, los niveles séricos del medicamento aumentan en unas 1,5 veces, alcanzando el estado estacionario después de alrededor de 4 días de tratamiento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de toxicidad de etinilestradiol es bien conocido.

Debido a una marcada diferencia en las especies, los estudios experimentales con estrógenos en animales tan sólo mostraron un limitado valor predictivo para el uso en humanos.

En los animales de laboratorio, etinilestradiol demostró, a dosis relativamente bajas, que se observaba un efecto embrioletal, malformaciones del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos.

En los estudios de toxicidad para la reproducción, dienogest, mostró los efectos progestagénicos típicos, tales como: un aumento de la pérdida pro y pre implantación, un aumento del tiempo de gestación y un aumento de la mortalidad neonatal de las crías. Tras la administración de altas dosis de dienogest durante un embarazo tardío y durante la lactancia, se vio afectada la fertilidad de las crías.

Los datos preclínicos acerca de la toxicidad, reunidos en los estudios convencionales tras la administración de dosis repetidas, no demostraron ningún riesgo especial de genotoxicidad y carcinogenicidad para los humanos, excepto para la información ya presentada en otras secciones de esta ficha técnica, y generalmente aplican para la toma de compuestos anticonceptivos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos activos recubiertos con película (comprimidos blancos)

Núcleo del comprimido

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

Recubrimiento

Hipromelosa 2910
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E 171)

Comprimidos placebo recubiertos con película (comprimidos verdes)

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Povidona K-30
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Hipromelosa 2910
Triacetina
Polisorbato 80
Dióxido de titanio (E 171)
Laca de aluminio FD y C Blue 2
Óxido de hierro amarillo (E 172)

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

Blísteres de Aluminio/PVC/PVDC, envases de 28 y 3 x 28 comprimidos recubiertos con película.

Los envases pueden venir con una funda porta-blíster.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare S.L
Av. Miralcampo 7-Polígono Ind. Miralcampo 19200
Azuqueca de Henares, Guadalajara
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84.284

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

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022