FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 70,75 mg de lactosa .

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimido recubierto con película blanco, cilíndrico y biconvexo con un diámetro aproximado de 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Anticoncepción oral.
- Tratamiento del acné moderado tras el fracaso con terapias tópicas adecuadas o tratamiento antibiótico oral en mujeres que decidan 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

Vía de administración: vía oral.

Cómo tomar adieris

Blíster con 21 comprimidos

- Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el blíster todos los días a la misma hora, con algo de agua si es necesario. Deberá tomarse un comprimido diario durante 21 días consecutivos. El blíster siguiente deberá iniciarse después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el que suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia se inicia normalmente 2 ó 3 días después de tomar el último comprimido y es posible que no haya terminado cuando se empiece el siguiente envase.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se han notificado mejorías posteriores tras seis meses de tratamiento. Debe evaluarse a la mujer a los 3-6 meses desde el inicio del tratamiento, y de forma periódica posteriormente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Cómo iniciar adieris

- Si no se ha usado un anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior)
Los comprimidos tienen que empezar a tomarse en el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual).

- Si se ha usado antes otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).
La mujer debe empezar a tomar adieris preferiblemente al día siguiente al del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) del AOC previo o en el día de la retirada del anillo vaginal o parche transdérmico.

La mujer también puede empezar a tomarlo como muy tarde en el día siguiente al intervalo habitual sin comprimido, sin parche, sin anillo o con comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal combinado previo.

Si se ha usado antes un método con progestágeno solo (comprimido, inyección, implante anticonceptivo) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno.

La mujer puede cambiarse cualquier día desde el comprimido anticonceptivo (desde un implante o el SIU en el día de su retirada, desde un inyectable cuando corresponda la inyección siguiente), pero debe aconsejársele en todos estos casos que utilice además un método de barrera durante los 9 primeros días de toma de los comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo
La mujer puede empezar a tomar adieris inmediatamente. Cuando lo haga, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre
Se recomienda tomar adieris entre 21 y 28 días después del parto o el aborto en el segundo trimestre. Cuando se inicie más tarde, debe aconsejarse a la mujer que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar a usar el AOC, o la mujer tiene que esperar a tener su primer período menstrual.
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 4.4 y 4.6).

Para las mujeres lactantes, ver sección 4.6.

Manejo en caso de olvido de algún comprimido

Si el retraso de la mujer en la toma de un comprimido es menor de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomarse el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque ello suponga tomar dos comprimidos a la vez, y debe tomarse los comprimidos restantes a la hora habitual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si el retraso de la mujer en la toma de un comprimido es superior a 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. En este caso, deben tenerse en cuenta las dos reglas básicas siguientes:

1. No debe interrumpirse la toma de comprimidos durante más de 7 días.

2. La supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario exige al menos 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos.

En consecuencia, en la práctica diaria debe aconsejarse lo siguiente:

Comprimidos olvidados en la semana 1

El último comprimido olvidado debe tomarse en cuanto la mujer se acuerde, aunque ello suponga tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se seguirán tomando a la hora habitual. Además, debe utilizarse durante los 7 días siguientes un método de barrera, como un preservativo. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se omitan y más cerca estén del final del blíster, mayor será el riesgo de embarazo.

Comprimidos olvidados en la semana 2

El último comprimido olvidado debe tomarse en cuanto la mujer se acuerde, aunque ello suponga tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se seguirán tomando a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días previos al comprimido olvidado, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Sin embargo, si la mujer ha omitido más de un comprimido, debe aconsejársele que tome precauciones adicionales durante 7 días.

Comprimidos olvidados en la semana 3

En este periodo el riesgo por una contracepción incompleta es muy elevado por lo cercano al periodo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, aún puede prevenirse este riesgo ajustando la pauta posológica. Por lo tanto, con cualquiera de las dos opciones siguientes no será necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo, 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 usar otro método anticonceptivo de forma concomitante durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se seguirán tomando a la hora habitual. El envase siguiente deberá empezarse en cuanto se haya tomado el último comprimido del envase actual, es decir, sin pausa alguna entre los envases. Es improbable que la mujer tenga una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual en los días en que tome comprimidos.

2. También puede aconsejarse a la mujer que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe respetar luego un intervalo sin comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y empezar un nuevo envase.

Si la mujer ha olvidado tomar comprimidos y no tiene posteriormente hemorragia por privación en el primer intervalo sin comprimidos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Consejos en caso de trastornos digestivos

Si se producen trastornos digestivos intensos, es posible que la absorción no sea completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido, debe tomarse un nuevo comprimido lo antes posible. Si transcurren más de 12 horas, deben aplicarse los consejos relativos a los comprimidos olvidados que aparecen en esta sección. Si la mujer no desea cambiar su pauta de administración habitual, tendrá que tomar el comprimido o comprimidos adicionales de otro envase blíster.

Cómo posponer una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo menstrual, la mujer debe empezar un envase nuevo de adieris sin un intervalo sin comprimidos. Esta pauta puede prolongarse mientras se desee hasta el final del segundo envase. Mientras esté tomando este segundo envase la mujer puede sufrir hemorragia intermenstrual o manchado. Se reanuda luego la toma regular de adieris tras el intervalo habitual de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar el periodo a un día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte el intervalo sin comprimidos en los días que desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no tenga hemorragia por privación y de que sufra hemorragia intermenstrual y manchado mientras tome el envase siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

Información adicional para poblaciones especiales

Población pediátrica
Adieris sólo está indicado después de la menarquia.

Personas de edad avanzada
No aplica. Adieris no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática
Adieris está contraindicado en mujeres con hepatopatías graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal
No se ha estudiado adieris específicamente en pacientes con insuficiencia renal.
Los datos disponibles sugieren que no son necesarios cambios en el tratamiento en este grupo de pacientes.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHC) en las siguientes condiciones. Si aparece cualquiera de estas circunstancias por primera vez durante el uso de AHC, debe interrumpirse inmediatamente el uso del producto.

- 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de ella, si se asocia con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave si los valores de la función hepática no se han normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el uso concomitante de adieris 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.

Se debe interrumpir el uso de AHC (anticonceptivo hormonal combinado) si se sospecha o se confirma una trombosis. En caso de que se inicie la terapia anticoagulante, se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo adecuado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- **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 adieris pueden aumentar hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de adieris con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

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

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

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6[1] presentarán un TEV en un año.

Se estima quede cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre 8 y 11[2] desarrollan un TEV en el periodo de un año.

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

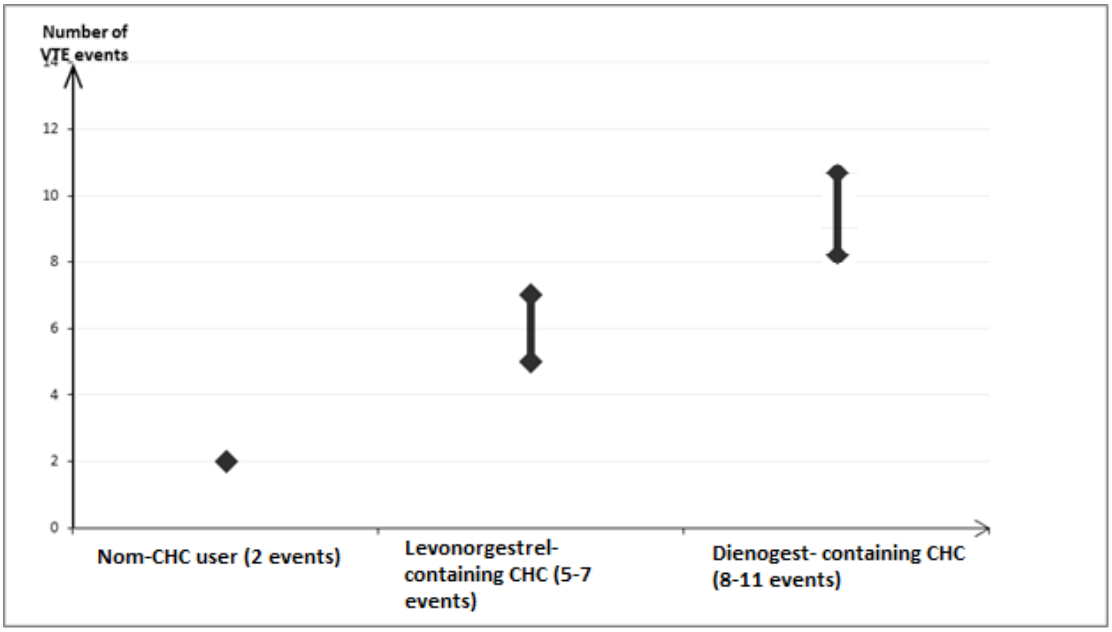
El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Número de casos de TEV por 10.000 mujeres 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 aumenta ligeramente en mujeres que usan Ailyn en comparación con mujeres que usan AHC que contienen levonorgestrel (índice de riesgo de 1,57 y un riesgo entre 1,07 y 2,30).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



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/m²).	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 anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de adieris.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre "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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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/m²).	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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

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

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

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

- **Tumores**

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales en mujeres infectadas por el virus del papiloma humano (VPH) es un factor de riesgo de aparición de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, aún no está claro en qué medida influyen en este resultado otros factores (p. ej., diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de métodos anticonceptivos mecánicos).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comprobó un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de cáncer de mama en las mujeres que están utilizando AOC. El riesgo adicional desaparece de manera gradual 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 AOC 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 AOC. 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 AOC.

- **Otras condiciones**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El componente progestágeno de adieris es un antagonista de la aldosterona con propiedades de ahorro de potasio. En la mayoría de los casos no cabe esperar un aumento de las concentraciones de potasio. Se recomienda comprobar la concentración sérica de potasio durante el primer ciclo de tratamiento en los pacientes que presenten insuficiencia renal y una concentración sérica de potasio antes del tratamiento en la parte superior de los valores de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver sección 4.5.

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

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres tratadas con AOC, las elevaciones de importancia clínica son raras. No obstante, si durante el uso de AOC aparece una hipertensión de importancia clínica mantenida, es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si es posible conseguir valores de presión normales con el tratamiento antihipertensivo. Si, durante el uso de AOC en la hipertensión preexistente, los valores de presión arterial constantemente elevados o un aumento importante 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 durante el uso de AOC o el embarazo, pero las pruebas de una asociación con el uso de AOC no son concluyentes: ictericia o prurito relacionado con colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico, e hipoacusia relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
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 colestática o prurito relacionado con colestasia ocurridos previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC 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 diabéticas que toman AOC en dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, debe vigilarse estrechamente a las mujeres diabéticas, sobre todo en la fase inicial del uso de AOC.

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

En casos excepcionales 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 luz ultravioleta durante el uso de AOC.

- **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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse, por ejemplo, en caso de olvido de comprimidos (ver sección 4.2), trastornos digestivos (ver sección 4.2) o medicación concomitante (ver sección 4.5).

Disminución del control de los ciclos

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

Si persisten 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 intervalo 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 el AOC 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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 adieris.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden originar hemorragia por disrupción, fracaso de la anticoncepción o ambas cosas. Se han comunicado en la bibliografía las interacciones siguientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se puede observar inducción enzimática tras unos pocos días de tratamiento. El máximo efecto inductor enzimático se observa habitualmente en pocas semanas. El efecto inductor enzimático puede persistir hasta 4 semanas después de terminar la terapia.

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales que pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (p. ej., hidantoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina, rifabutina, efavirenz, nevirapina, nelfinavir y productos que contienen hipérico, *Hypericum perforatum*).

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

Si el uso del método de barrera persiste después del final de la toma de los comprimidos del envase del AOC, debe empezarse el envase siguiente sin dejar el intervalo sin comprimidos habitual.

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

Sustancias con diferentes efectos sobre el aclaramiento de AOC

Muchos inhibidores de la proteasa VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos si se administran simultáneamente con AOC. En algunos casos, estos cambios pueden ser clínicamente relevantes.
Por lo tanto, se debe verificar el resumen de las características del producto de los fármacos para el VIH/VHC prescritos concomitantemente para detectar posibles interacciones y recomendaciones asociadas. En caso de duda, las mujeres deben utilizar, como anticonceptivo, un método de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que reducen el aclaramiento de AOC (inhibidores enzimáticos)

La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo incierta. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógeno o progesterona o ambos. Se ha demostrado para etoricoxib en dosificaciones de 60 a 120 mg/día que aumenta las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces si los AOC que contienen 35 microgramos de etinilestradiol se toman concomitantemente.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el dienogest no inhibe las enzimas del citocromo P450 en concentraciones relevantes. Por consiguiente, son improbables las interacciones farmacológicas a este nivel.

- *Influencia de adieris sobre otros medicamentos*

Los anticonceptivos orales 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el dienogest no inhibe las enzimas del citocromo P450 en concentraciones relevantes. Por consiguiente, son improbables las interacciones farmacológicas a este nivel.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del CYP1A2 lo que conlleva un aumento débil (p. ej. teofilina) o moderado (p. ej. tizanidina) en las concentraciones plasmáticas.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) como las globulinas de unión de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios se mantienen por lo general dentro de los límites normales del laboratorio.

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 aumento 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.
.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Adieris no está indicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si se produce un embarazo durante el uso de adieris, deberá retirarse inmediatamente. Estudios epidemiológicos a gran escala no han revelado aumento del riesgo de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que tomaron AOC antes del embarazo, ni un efecto teratógeno cuando se tomaban AOC de forma inadvertida durante el embarazo.

En estudios en animales se han demostrado efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Basándose en estos datos obtenidos de animales, no pueden descartarse efectos adversos debidos a la actividad hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOC durante la gestación no aportó indicios de un efecto adverso real en los seres humanos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 AOC pueden influir en la lactancia porque pueden reducir la cantidad de leche producida y alterar su composición. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o de sus metabolitos pueden eliminarse en la leche materna durante el uso de AOC. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por consiguiente, no debe utilizarse adieris hasta que se haya destetado completamente al niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en pacientes de AOCs.

4.8. Reacciones adversas

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.

Las frecuencias de acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos (n=4942) con la administración de dienogest/etinilestradiol utilizados como anticonceptivos orales y en tratamiento del acné moderado tras el fracaso con terapias tópicas adecuadas en pacientes sin contraindicaciones para utilizar AOCs, se agrupan en la tabla siguiente:

Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan efectos indeseables en orden decreciente gravedad.
Las frecuencias se definen como "frecuentes" (≥ 1/100 a <1/10), "poco frecuentes" (≥ 1 / 1,000 a <1/100) y "raras" (≥ 1 / 10,000 a <1 / 1,000). Las reacciones adversas adicionales identificadas únicamente durante la postcomercialización, y para laa cuales no se pudo estimar una frecuencia, se clasifican como "no conocida".

Clasificación de órganos del sistema	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raros*	*Frecuencia desconocida*
Infecciones e infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis, candidiasis vaginal o micosis vulvovaginales	Salpingo-ooforitis, infecciones urinarias, cistitis, mastitis, cervicitis, micosis, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones respiratorias altas, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y			Liomioma uterino, lipoma de mama	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pólipos)				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Inducción o 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, reducción de la libido, aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña, mareos	Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro 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 cardíacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia[1]	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso (trombosis/embolia pulmonar, tromboflebitis), hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación	
Trastornos		Dolor abdominal[2],	Gastritis, enteritis,	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

gastrointestinales		náuseas, vómitos, diarrea	dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, erupción[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, piel de naranja, nevo arácneo	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 las mamas	Dolor mamario[5]	Hemorragia intermenstrual irregular[6], sangrado intermenstrual[7] Aumento de tamaño de las mamas[8], edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quiste ovárico, dolor pélvico	Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos menstruales	Secreción mamaria
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	
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Manifestación de mama asintomática	

[1]Incluido aumento de la frecuencia cardíaca; [2]Incluidos dolor abdominal superior e inferior, molestias abdominales, flatulencia; [3]Incluida erupción maculosa; [4]Incluido prurito generalizado; [5]Incluidas molestias en las mamas y tensión mamaria; [6]Incluidas menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea; [7]Formada por hemorragia vaginal y metrorragia; [8]Incluida hinchazón/hinchazón de la mama; [9]Incluidos astenia y malestar general; [10]Incluidos aumento, disminución y fluctuaciones del peso;

Se han comunicado en mujeres que tomaban AHC los acontecimientos adversos graves siguientes, que se comentan en la sección 4.4:

Tumores

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- La frecuencia de diagnostico de cancer de mama ha aumentado ligeramente en pacientes de AOC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad con el uso de AOC. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.
- Tumores hepáticos
- Cáncer de cérvix

Otras condiciones
- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Episodios cerebrovasculares;
- Hipertrigliceridemia (riesgo de pancreatitis aumentado con el uso de AOCs)
- Hipertensión;
- Aparición o deterioro de procesos en los que la asociación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritamatoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, hipoacusia relacionada con otosclerosis.
- Disfunción hepática.
- Cambios de la tolerancia a la glucosa o la resistencia periférica a la insulina influida.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma

Interacciones
Puede producirse una hemorragia intermenstrual y/o un fracaso del efecto anticonceptivo debido a las interacciones del AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos) (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción".

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

La toxicidad oral aguda del etinilestradiol y el dienogest es muy baja. Los síntomas que pueden aparecer en casos de sobredosis son náuseas, vómitos y, en mujeres jóvenes, hemorragia vaginal leve. En la mayoría de los casos no se precisa tratamiento específico. En caso necesario debe administrarse tratamiento de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.
Código ATC: G03AA16.

Todos los anticonceptivos hormonales tienen un índice de fracaso muy bajo si se utilizan de acuerdo a las recomendaciones. Este índice de fracaso puede aumentar si no se utilizan como es debido (ej., olvido de tomas).

En los ensayos clínicos realizados con etinilestradiol/dienogest, se han calculado los siguientes índices de Pearl:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Índice de Pearl no ajustado: 0,454 (con un límite superior de confianza al 95% de: 0,701)
Índice de Pearl ajustado: 0,182 (con un límite superior de confianza al 95% de: 0,358)

Adieris es un anticonceptivo oral combinado con etinilestradiol y el progestágeno dienogest.

El efecto anticonceptivo de adieris 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 anti-androgénico de la combinación de etinilestradiol y dienogest se basa entre otros, en la reducción de los niveles séricos de andrógenos. En un estudio multicéntrico con 0,03 mg de etinilestradiol y 2 mg de dienogest pudo demostrarse una mejora considerable en síntomas de acné leve a moderado, así como un efecto favorable en la seborrea.

El dienogest es un derivado de la nortestosterona con una afinidad *in vitro* por el receptor de progestágenos 10-30 veces inferior a la de otros progestágenos sintéticos. Los datos *in vivo* en animales demostraron una actividad progestágena y antiandrogénica potente. El dienogest carece de actividad androgénica, mineralocorticoide o glucocorticoide importante *in vivo*.

Se ha estimado en 1 mg/día la dosis de dienogest solo necesaria para inhibir la ovulación.

Con el uso de AHC con dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. Todavía no se ha confirmado si ocurre lo mismo con los AHC con dosis más bajas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

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

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

Metabolismo
El etinilestradiol sufre conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de aclaramiento determinada es de alrededor de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación
Las concentraciones séricas de etinilestradiol descienden en dos fases que se caracterizan por semividas de alrededor de 1 y 10-20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta. Los metabolitos del etinilestradiol se eliminan en la orina y la bilis en relación 4:6. La semivida de eliminación del metabolito es de alrededor de 1 día.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estado de equilibrio
El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento cuando la concentración de la sustancia en el suero es el doble de la alcanzada con una sola dosis.

Dienogest

Absorción
El dienogest administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y casi completa. Se alcanzan concentraciones máximas de 51 ng/ml alrededor de 2,5 horas después de una sola administración de adieris. Se demostró una biodisponibilidad absoluta media de alrededor del 96 % en combinación con etinilestradiol.

Distribución
El dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión de corticoides (CBG). Alrededor del 10 % de la concentración sérica total del fármaco está presente en forma de esteroide libre y el 90 % está unida a la albúmina de forma inespecífica. El incremento de SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión a proteínas plasmáticas de dienogest.
El volumen de distribución aparente del dienogest oscila entre 37 y 45 l.

Metabolismo
El dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación y conjugación, con formación masiva de metabolitos endocrinológicamente inactivos. Estos metabolitos se eliminan rápidamente del plasma, y el dienogest intacto sigue siendo la fracción dominante en el plasma humano. 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 3:2 tras la administración oral de 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 de equilibrio
En la farmacocinética del dienogest no influyen los niveles de SHBG. Tras la toma diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan en unas 1,5 veces, alcanzando el estado de equilibrio después de alrededor de 4 días de tratamiento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad por administración repetida, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad para la reproducción. No obstante, no debe olvidarse que los esteroides sexuales pueden favorecer el desarrollo de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Povidona K30
Almidón de maíz
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento
Polietilenglicol/macrogol 3350
Dióxido de titanio (E171)
Alcohol polivinílico
Talco (E553b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Adieris se acondiciona en blísteres de PVC/aluminio y se presenta en un envase calendario.

Tamaños de los envases:
21 comprimidos recubiertos con película (blíster de 21 comprimidos)
63 comprimidos recubiertos con película (blíster de 21 comprimidos)
126 comprimidos recubiertos con película (blíster de 21 comprimidos)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75.859

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

Fecha de la primera autorización: 27/04/2012
Fecha de la última renovación: 12/09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios