

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos blancos (comprimidos con principio activo)

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 70,74 mg de lactosa.

Comprimidos rosas (comprimidos con placebo)

El comprimido no contiene principios activos.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 72,67 mg de lactosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido de principio activo es blanco, cilíndrico y biconvexo con un diámetro aproximado de 6 mm.

El comprimido de placebo es rosa, 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 fallo de tratamientos tópicos adecuados o tratamiento antibiótico oral en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cómo tomar adieris Diario

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 28 días consecutivos. Cada envase sucesivo se comenzará a usar al día siguiente de terminar el envase previo. Suele aparecer un sangrado por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de comenzar a tomar los comprimidos de placebo (comprimidos sin principio activo) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase.

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

Cómo iniciar adieris Diario

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

Los comprimidos tienen que empezar a tomarse el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- *Si se ha usado antes otro anticonceptivo oral combinado (AOC)*

La mujer debe empezar a tomar *adieris Diario* preferiblemente al día siguiente al del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) del AOC previo o también puede empezar a tomarlo como muy tarde en el día siguiente al intervalo habitual con comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado previo.

- *Si se ha usado antes un anillo vaginal o parche transdérmico*

La mujer debe empezar a tomar *adieris Diario* preferiblemente el día que se retira el último anillo o parche del envase de un ciclo o, como tarde, cuando se correspondiese la siguiente aplicación.

- *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 siguiente inyección), pero debe aconsejarse en todos estos casos que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos.

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

La mujer puede empezar a tomar *adieris Diario* 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 a las mujeres tomar *adieris Diario* 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 mantenido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar a usar el AOC actual, o la mujer tiene que esperar a tener su primer período menstrual.

Para las mujeres lactantes, ver sección 4.6.

Recomendaciones en caso de olvido de comprimidos

Los últimos 7 comprimidos del envase son comprimidos de placebo. Por tanto si se olvida uno de ellos no habrá consecuencias en el efecto de *adieris Diario*. No obstante, el comprimido olvidado debe desecharse para que no se prolongue la fase de comprimidos de placebo.

Las siguientes recomendaciones son aplicables en caso de olvido de comprimidos activos (primeros 21 comprimidos del envase blíster):

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.

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 activos 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 de la fase de comprimidos de placebo, 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, se le debe aconsejar que tome precauciones adicionales durante 7 días.

Comprimidos olvidados en la semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de 7 días de comprimidos placebo. Sin embargo, si se ajusta el horario de toma de comprimidos, se puede evitar una reducción de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes no será necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo, siempre que en los 7 días previos al olvido del primer 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 hasta que se usen todos los comprimidos activos. Debe desechar los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos placebo). Se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase tipo blíster. Es improbable que la mujer tenga un sangrado por privación hasta terminar los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que tome comprimidos.
- 2 También puede aconsejarse a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. En ese caso, la mujer debe tomar los comprimidos de placebo (los últimos 7 del envase) durante 7 días, incluidos los días en que se olvidó tomar los comprimidos, y después continuará con el siguiente envase.

Si la mujer ha olvidado tomar los comprimidos activos y no tiene posteriormente sangrado por privación durante la primera fase de comprimidos de placebo, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

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 activo, 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 un sangrado por privación

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

Para cambiar el periodo a un día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo de 7 días tantos días como desee. Cuanto más corta sea la fase, mayor será el riesgo de que no tenga sangrado por privación y de que sufra sangrado intermenstrual y manchado mientras tome el envase siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

Información adicional para poblaciones especiales

Población pediátrica

adieris Diario solamente está indicado después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

adieris Diario está contraindicado en mujeres con trastornos hepáticos graves (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Insuficiencia renal

adieris Diario no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio de tratamiento en esta población de pacientes.

4.3. Contraindicaciones

No deben utilizarse anticonceptivos hormonales combinados (AHC) cuando se dé cualquiera de las circunstancias enumeradas a continuación. 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.
 - 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, siempre que no se hayan normalizado los valores de la función hepática.
 - 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).
 - Sangrado vaginal no diagnosticado.
 - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
 - Embarazo o sospecha de embarazo.
 - *adieris Diario* está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de *adieris Diario*.

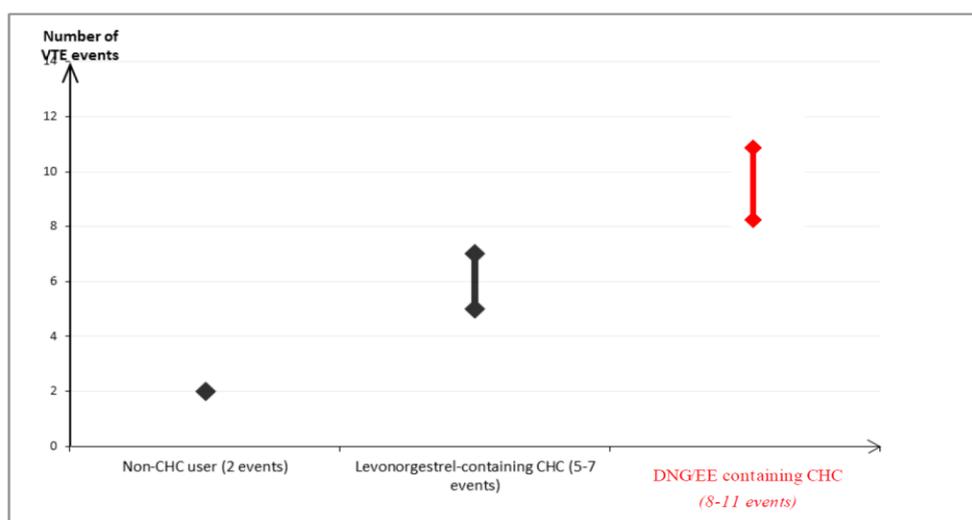
Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de *adieris Diario*.

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) en comparación con la ausencia de tratamiento. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros productos como *adieris 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 *adieris Diario* 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 mostrado que de cada 10.000 mujeres, entre 6 y 12 presentarán un TEV en un año.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC a dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.
- Se estima ² 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.
- El 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 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).

AHC que contienen DNG/EE(8-11 acontecimientos)

adieris 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

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 versus la falta de uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

² Los datos de un metaanálisis estiman que el riesgo de TEV en usuarias de *adieris Diario* es ligeramente superior en comparación con las usuarias de AOCs que contienen levonorgestrel (relación de riesgo (HR) de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30).

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 1: Factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. 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.	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 <i>adieris Diario</i> .
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 a un especialista antes de tomar la decisión de usar 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 varices 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). *adieris 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.
Antecedente familiares positivos (algún caso de tromboembolismo)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la

arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

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

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

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

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs durante periodos prolongados, pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

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.

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 sangrados 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 sangrado intraabdominal en mujeres que toman AOC.

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

Otras condiciones

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 urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico, e hipoacusia relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar 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.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

En 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 Diario*, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de *adieris 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.

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 sangrados irregulares (manchado o sangrado intermenstrual) con todos los AOC, sobre todo en los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier sangrado 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 sangrado por privación durante la fase de comprimidos placebo. 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 sangrado por privación o si hay dos faltas de estos sangrados, deberá descartarse un posible embarazo antes de continuar el uso del AOC.

adieris Diario **contiene lactosa**

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

- Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos en adieris Diario.

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que inducen las enzimas microsomiales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a un sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

Manejo

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo en que se administre el tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su retirada. Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende

más allá del final de los comprimidos del blíster de AOC, el siguiente envase con AOC se debe comenzar inmediatamente después del anterior.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos que son inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:

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

Substancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC:

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran concomitantemente con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que reducen el aclaramiento de AOC (inhibidores enzimáticos)

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores enzimáticos fuertes CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática de estrógeno o progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib a dosis de 60 a 120 mg/día aumentaba la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si se tomaban concomitantemente AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol.

Efectos de adieris Diario sobre otros medicamentos

Los AOC pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Sin embargo; en base a los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos de CYP1A2 y conducen a un aumento leve (p. ej., teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

- Interacciones farmacodinámicas

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

Por tanto, las mujeres que tomen *adieris Diario* 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 Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Si se produce un embarazo durante el uso de *adieris Diario*, deberá retirarse el producto 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.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con *adieris Diario* (ver sección 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 Diario* hasta que se haya destetado completamente al niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en usuarias de *adieris Diario*.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas de dienogest/etinilestradiol en ensayos clínicos (N = 4.942) se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como “Frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), “Poco frecuentes” ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) y “Raras” ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$). Las reacciones adversas adicionales que solo se produjeron en los

estudios post-comercialización y cuya frecuencia no puede estimarse se enumeran bajo la categoría “Frecuencia no conocida”.

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		<i>Vaginitis/vulvovaginitis, candidiasis vaginal o micosis vulvovaginales</i>	<i>Salpingo-ooforitis, infecciones urinarias, cistitis, mastitis, cervicitis, micosis, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones respiratorias altas, infecciones virales</i>	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i>			<i>Liomioma uterino, lipoma de mama</i>	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			<i>Anemia</i>	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			<i>Hipersensibilidad</i>	<i>Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido</i>
<i>Trastornos endocrinos</i>			<i>Virilismo</i>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		<i>Aumento del apetito</i>	<i>Anorexia</i>	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		<i>Estado de ánimo deprimido</i>	<i>Depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, agresividad</i>	<i>Cambios del estado de ánimo, reducción de la libido, aumento de la libido</i>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Dolor de cabeza</i>	<i>Migraña, mareos</i>	<i>Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía</i>	
<i>Trastornos oculares</i>			<i>Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión</i>	<i>Intolerancia de las lentes de contacto</i>
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			<i>Pérdida auditiva súbita, acúfenos, vértigo, deterioro de la audición</i>	
<i>Trastornos cardíacos</i>			<i>Trastornos cardiovasculares, taquicardia¹</i>	
<i>Trastornos vasculares</i>		<i>Hipertensión, hipotensión</i>	<i>Tromboembolismo arterial, Tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos,</i>	

			<i>varices, trastornos venosos, dolor en las venas</i>	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			<i>Asma, hiperventilación</i>	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		<i>Dolor abdominal², náuseas, vómitos, diarrea</i>	<i>Gastritis, enteritis, dispepsia</i>	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		<i>Acné, alopecia, erupción³ y prurito⁴</i>	<i>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 arácnico.</i>	<i>Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			<i>Dolor de espalda, molestias osteomusculares, mialgia, dolor en las extremidades</i>	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</i>	<i>Dolor mamario⁵</i>	<i>Sangrado intermenstrual irregular⁶, sangrado intermenstrual⁷, aumento de tamaño de las mamas⁸, edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quiste ovárico, dolor pélvico</i>	<i>Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos menstruales</i>	<i>Secreción mamaria</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		<i>Cansancio⁹</i>	<i>Dolor torácico, edema periférico, trastornos pseudogripales, inflamación, fiebre, irritabilidad</i>	<i>Retención de líquidos</i>
<i>Exploraciones complementarias</i>		<i>Cambios de peso</i>	<i>Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia</i>	
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>			<i>Manifestación de mama accesoria asintomática</i>	

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 sangrado vaginal y metrorragia

⁸ Incluida hinchazón/hinchazón de la mama

⁹ Incluidos astenia y malestar general

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados. No se enumeran los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero deben también tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente superior entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación al riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC no se conoce.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).
- Cáncer de cérvix.

Otras afecciones

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

Interacciones

Puede producirse sangrado intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) 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

La toxicidad oral aguda del etinilestradiol y el dienogest es muy baja. Si, por ejemplo, un niño toma varios comprimidos de adieris Diario a la vez, los síntomas de toxicidad son poco probables. Los síntomas que pueden aparecer en casos de sobredosis son náuseas y vómitos y, en mujeres jóvenes, sangrado vaginal leve. En la mayoría de los casos no se precisa tratamiento específico, si es necesario debe administrarse tratamiento de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Todos los métodos anticonceptivos hormonales tienen una tasa de fracaso muy baja, si se toman siguiendo las instrucciones. La tasa de fracaso puede ser mayor si no se toman según las instrucciones (por ejemplo, si se olvida tomar la píldora).

En los ensayos clínicos realizados con dienogest y etinilestradiol se calculó el siguiente índice de Pearl:

Índice de Pearl no ajustado: 0,454 (límite superior de confianza del 95%: 0,701).

Índice Pearl ajustado: 0,182 (límite superior de confianza del 95%: 0,358).

El efecto anticonceptivo de *adieris Diario* se basa en la interacción de diversos factores, de los cuales los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

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

Administrado solo, dienogest inhibe la ovulación a una dosis de 1mg/día.

Con el uso de AOC 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 AOC 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 en un 98 %). El etinilestradiol aumenta los niveles plasmáticos de la globulina fijadora de hormonas sexuales (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.

Estado estacionario

El estado estacionario se alcanza durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento cuando la concentración de etinilestradiol 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 Diario*. 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 volumen de distribución aparente del dienogest oscila entre 37 y 45 l.

Metabolismo

El dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación y conjugación, con la formación de metabolitos en su mayoría inactivos endocrinológicamente. Estos metabolitos se eliminan rápidamente del plasma y el dienogest sin modificar 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 estacionario

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 dienogest y etinilestradiol mostraron los efectos estrogénicos y progestágenos esperados.

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, 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.

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que el etinilestradiol y el dienogest pueden suponer un riesgo para el medio acuático (véase la sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

Datos farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos de principio activo (comprimidos de color blanco)

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)

Comprimidos de placebo (comprimidos de color rosa)

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)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

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

Tamaños de los envases:

28 comprimidos recubiertos con película (blíster de 21 comprimidos activos + 7 placebo)

84 comprimidos recubiertos con película (3 blísteres de 21 comprimidos activos + 7 placebo)

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

31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: 18/mayo/2016

Fecha de la última renovación: 27/abril/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024