

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dienogest/etinilestradiol Aristo 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 44,57 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, biconvexo, redondo, de color blanco. Cada comprimido tiene un grosor de 2,4 - 2,8 mm y un diámetro de 5,5 - 5,7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

La decisión de prescribir este medicamento debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, en concreto los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con dienogest/etinilestradiol con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso de dienogest/etinilestradiol

Los comprimidos deben tomarse siguiendo las instrucciones descritas a continuación, tanto para la anticoncepción hormonal como para el tratamiento de mujeres con acné moderado. Para mantener la eficacia anticonceptiva, deben seguirse las instrucciones de la sección 4.2 “Tratamiento de los comprimidos olvidados”.

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

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

Cómo empezar a tomar Dienogest/etinilestradiol Aristo

- Sin tratamiento anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)

La toma de comprimidos debe comenzar el primer día del ciclo menstrual (es decir, el primer día de la menstruación).

Si la toma comienza entre los días 2º y 5º, durante los primeros 7 días de la toma del comprimido se debe utilizar adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (métodos de barrera).

- Cambio a partir de un anticonceptivo oral combinado (AOC)

La mujer debe empezar a tomar este medicamento preferentemente al día siguiente del último comprimido que contenga hormonas de su AOC anterior, pero a más tardar al día siguiente de tomar el último comprimido habitual o el día después del último comprimido activo de su AOC anterior.

- Cambio a partir de un anillo vaginal o un parche transdérmico

La mujer debe empezar a utilizar este medicamento preferentemente el día en que se retira el anillo vaginal o parche, pero a más tardar, cuando la siguiente aplicación deba tener lugar.

- Cambio a partir de un método solo con progestágeno (mini píldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino liberador de progestágeno (SIU).

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

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar a tomar este medicamento inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva adicional.

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

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

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes)

La toma de comprimidos se debe comenzar el primer día del periodo menstrual (esto es, el primer día de la menstruación). Si comienza a tomar este medicamento entre los días 2 y 5 día de la menstruación, durante los primeros 7 días se debe utilizar adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (métodos de barrera)..

Para el uso durante el periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Tratamiento de comprimidos olvidados

Si se olvida tomar el comprimido **dentro de las 12 horas** siguientes a la hora habitual de la toma de un comprimido, debe tomar el comprimido inmediatamente y continuar con los siguientes comprimidos en el

horario habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si el comprimido se olvida durante **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de comprimidos olvidados, hay que tener en cuenta los siguientes dos puntos:

1. La toma del comprimido no se debe interrumpir nunca durante más de 7 días.
2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para lograr una buena inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

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

Semana 1

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

Semana 2

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

Semana 3

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

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Luego debe seguir tomando los comprimidos según el horario habitual. El siguiente envase se debe iniciar en cuanto termine el actual, es decir, no debe haber descanso entre los dos envases. No es probable que la usuaria tenga una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero podría experimentar algunas manchas o sangrado intermenstrual durante la toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar la suspensión de la toma del envase actual, seguida de un periodo de 7 días de descanso sin comprimidos, incluyendo los días en los que se olvidó tomar el comprimido. Después continuar la toma de comprimidos con un nuevo envase.

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

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves, la absorción de las sustancias activas puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, debe tomarse un nuevo comprimido lo antes posible. Si transcurren más de 12 horas, se aplicarán las recomendaciones relativas a los comprimidos olvidados que figuran en la sección 4.2 “Tratamiento de los comprimidos olvidados”. Si la mujer no desea modificar su horario habitual de la toma de comprimidos, tendrá que tomar el o los comprimidos adicionales de otro envase.

Retraso del periodo por privación

Para retrasar una menstruación la mujer debe continuar con el siguiente blíster de este medicamento sin un intervalo sin comprimidos. La toma puede prolongarse tanto como se desee, como máximo hasta el final del segundo envase. Durante la toma del segundo envase la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de este medicamento se reanuda después del intervalo habitual de 7 días sin comprimidos.

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

Información adicional para grupos especiales de pacientes

Población pediátrica

Este medicamento sólo está indicado después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No procede. Este medicamento no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones.

Si cualquiera de las condiciones enumeradas aparece por primera vez durante el uso de AHC, el producto debe interrumpirse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - tromboembolismo venoso - TEV actual (también con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (por ejemplo, trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]);
 - predisposición hereditaria o adquirida conocida para el tromboembolismo venoso, como resistencia a APC, (incluyendo 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 múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
 - tromboembolismo arterial - TEA actual, antecedentes de TEA (por ejemplo, infarto de miocardio) o estado prodrómico (por ejemplo, angina de pecho);
 - enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, AIT);
 - predisposición hereditaria o adquirida conocida para el tromboembolismo arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);

- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales;
- un alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - o diabetes mellitus con síntomas vasculares,
 - o hipertensión grave,
 - o dislipoproteinemia grave.
- pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia a hipertrigliceridemia grave;
- presencia o antecedentes de enfermedad hepática, si los valores de función hepática no se han normalizado;
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- si se sabe o se sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej. de los órganos genitales o las mamas);
- sangrado vaginal no diagnosticado;
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dienogest/etinilestradiol 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 este medicamento.

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 este medicamento.

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

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como dienogest/etinilestradiol pueden aumentar hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende lo siguiente:**

- **el riesgo de TEV con dienogest/etinilestradiol,**
- **cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo**
- **y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

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

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

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan dosis bajas de un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

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

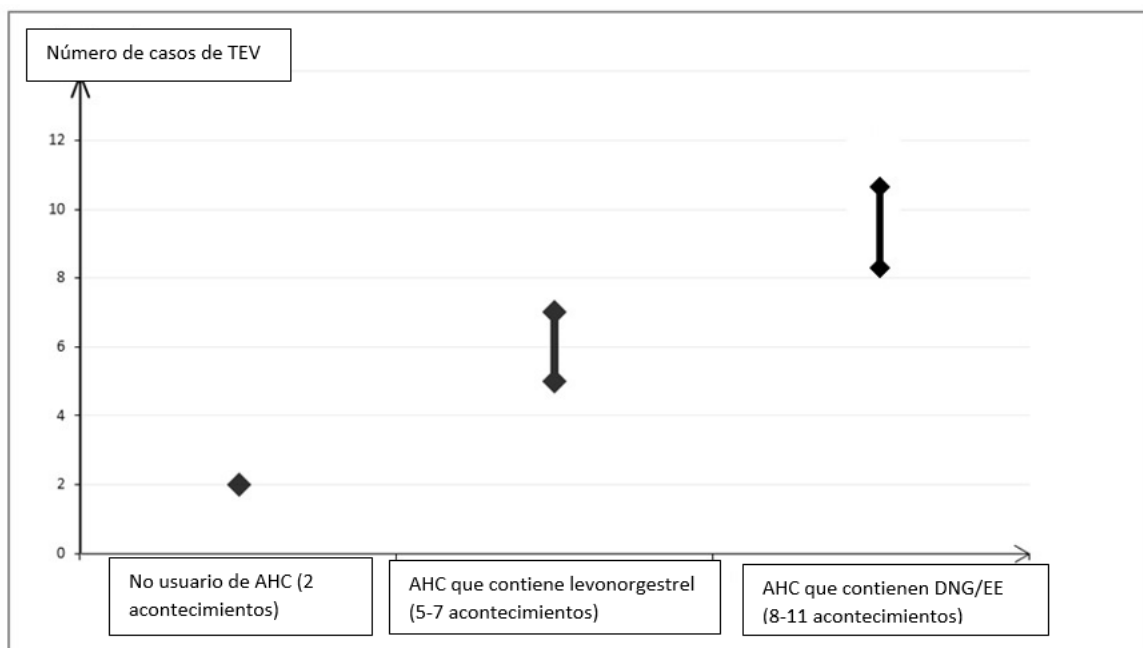
El número de TEVs al año es inferior al esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo de postparto.

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

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

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

Número de casos de TEV por 10.000 mujeres en un año



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

Factores de riesgo de TEV

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

Este medicamento 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 superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. 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 dienogest/etinilestradiol.
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	Especialmente mayores de 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 periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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

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

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

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos 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). Este medicamento 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 AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteínemia 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

Se ha observado en algunos estudios epidemiológicos que el uso de los anticonceptivos orales combinados durante largo plazo, aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino, pero sigue existiendo controversia acerca de la medida en que ello es atribuible a otros efectos como el comportamiento sexual y otros factores como el virus del papiloma humano VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó de que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente utilizan AOCs. El riesgo adicional vuelve de manera gradual al riesgo relacionado con la edad en el transcurso de los 10 años después de la interrupción del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el número adicional de cánceres de mama diagnosticados en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo global de cáncer de mama.

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

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

Otros trastornos

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

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

Se ha notificado la aparición o el empeoramiento de las siguientes afecciones tanto con el embarazo como con el uso de AOC. Sin embargo, aún no se ha demostrado claramente una asociación con el uso de AOC: ictericia colestásica y/o prurito relacionado, colestasis; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; hipoacusia relacionada con otosclerosis. Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de 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 colestásica y/o prurito relacionado con colestasis que se produjo previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del uso de los AOCs.

Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen pruebas de la necesidad de alterar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que utilizan AOCs en dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser controladas estrechamente, especialmente en la etapa inicial del uso de AOC.

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

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen AOCs.

Trastornos psiquiátricos

Un estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos adversos reconocidos debido 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 suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios de humor y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con este medicamento, se debe realizar una anamnesis completa (incluyendo los antecedentes familiares) y descartar la posibilidad de embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiándose por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las

advertencias (ver sección 4.4). Es importante llamar la atención de la mujer sobre la información relativa a la trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de dienogest/ etinilestradiol en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer para que lea atentamente el prospecto y siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en directrices prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

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

Reducción en el control del ciclo menstrual

Con todos los AOCs pueden producirse hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa tras un periodo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos previamente regulares, se deben tener en cuenta causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de un proceso maligno o embarazo. Estas medidas pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres, es posible que no se produzca hemorragia por privación durante el periodo de descanso sin comprimidos. Es improbable que la mujer esté embarazada si el AOC se ha tomado de acuerdo con las instrucciones indicadas en la sección 4.2. Sin embargo, si 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.

Este medicamento contiene lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre dienogest/etinilestradiol

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

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya puede observarse tras unos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima suele observarse al cabo de unas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos hepáticos deberían utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el tratamiento farmacológico se prolonga más allá del final de los comprimidos del envase de AOC, se debe empezar el siguiente envase de AOC justo después del anterior,

sin el habitual intervalo sin comprimidos.

Tratamiento a largo plazo

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

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

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

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs

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

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

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos)

La relevancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos. Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol entre 1,4 y 1,6 veces, respectivamente, cuando se toma concomitantemente con un AOC que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de dienogest/etinilestradiol sobre otros medicamentos

Los AOCs pueden afectar al metabolismo de algunos otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

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

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del CYP1A2, lo que conduce a un aumento débil (por ejemplo, teofilina) o moderado (por ejemplo, tizanidina) de su concentración plasmática.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contenían ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos de las 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 en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron aumentos de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las mujeres que tomen dienogest/etinilestradiol deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, anticoncepción con progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Este tratamiento puede reiniciarse 2 semanas después de finalizar el tratamiento con estos medicamentos combinados.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, la función suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas tales como por ejemplo corticosteroides vinculante a las globulinas y lípidos/fracciones de lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, estos cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo.

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

Estudios en animales han mostrado reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Sobre la base de estos datos en animales, no puede excluirse una reacción adversa debido a la acción hormonal de los compuestos activos. Sin embargo, la experiencia general con AOCs durante el embarazo no aportó pruebas de reacciones adversas reales en humanos.

El aumento del riesgo de TEV durante el periodo posparto se debe tener en cuenta al reiniciar este tratamiento (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En la tabla siguiente se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos (n = 4.942) durante el tratamiento con 0,03 mg de etinilestradiol y 2,0 mg de dienogest como anticonceptivos orales y por mujeres con acné moderado que no tenían contraindicaciones para los anticonceptivos orales y tras el fracaso de las terapias locales apropiadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($<1/10.000$)

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

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis, vulvovaginitis, candidiasis vaginal u otras infecciones fúngicas	Salpingooforitis, infecciones del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones respiratorias de vías altas, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Liomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos			Virilismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido	Depresión, trastornos mentales, insomnio, alteraciones del sueño, agresividad	Cambios del estado de ánimo, aumento de la libido, reducción de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, migraña	Accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	

Trastornos oculares			Sequedad ocular, irritación ocular, oscilopsia, disminución de la visión	Intolerancia de las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida repentina de audición, tinnitus, vértigo, problemas de audición	
Trastornos cardiacos			Trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, desregulación ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor venoso	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas, vómitos, diarrea	Gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, alopecia, erupción cutánea ³ y prurito ⁴	Dermatitis alérgica, dermatitis/ neurodermatitis atópica, eccema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, trastornos de la pigmentación/ hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones cutáneas, celulitis, nevus arácnico	Urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, molestias osteomusculares, mialgia, dolor en las extremidades	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario ⁵	Hemorragia menstrual irregular ⁶ , sangrado intermenstrual ⁷ , aumento de tamaño de las	Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía	Secreción mamaria

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

- ¹ Incluyendo aumento de la frecuencia cardiaca
- ² Incluyendo dolor en abdomen superior e inferior, molestia abdominal, hinchazón
- ³ Incluye exantema macular
- ⁴ Incluyendo prurito generalizado
- ⁵ Incluyendo molestias en las mamas y mastalgia
- ⁶ Incluyendo menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea
- ⁷ Consiste en hemorragia vaginal y metrorragia
- ⁸ Incluyendo hinchazón de la mama / inflamación
- ⁹ Incluyendo astenia y malestar

Se enumera el término MedDRA (versión 12.0) más apropiado para describir una determinada reacción adversa. Los sinónimos o afecciones relacionadas no se enumeran, pero también se deben tenerse en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves en mujeres que utilizan AOCs, que se analizan en la sección 4.4.

Tumores

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

Trastornos vasculares

- Eventos tromboembólicos venosos.
- Eventos tromboembólicos arteriales.
- Eventos cerebrovasculares.

Otras enfermedades

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis al utilizar AOCs).
- Hipertensión.
- Aparición o empeoramiento de afecciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Disfunción hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 de este medicamento es muy baja. Si, por ejemplo, un niño toma varios comprimidos de dienogest/etinilestradiol al mismo tiempo, es poco probable que se produzcan síntomas tóxicos. Los síntomas que pueden aparecer en tal caso son náuseas y vómitos y sangrado vaginal. Incluso pueden producirse hemorragias vaginales en niñas antes de la menarquia, si toman accidentalmente el medicamento. Normalmente no se requiere un tratamiento específico. En caso necesario, se debe administrar un tratamiento de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Dienogest/etinilestradiol es un anticonceptivo oral combinado antiandrogénico que contiene etinilestradiol y el progestágeno dienogest.

El efecto anticonceptivo de este tratamiento se basa en la interacción combinada de diferentes factores, donde la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción vaginal son los más importantes.

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 no se ingieren).

En los ensayos clínicos realizados con 0,03 mg de etinilestradiol y 2,0 mg de dienogest se calculó el siguiente índice de Pearl:

Índice de Pearl sin ajustar: 0,454 (límite superior de confianza del 95%: 0,701)

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

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 dienogest/ etinilestradiol, se pudo demostrar una mejora significativa de los síntomas del acné de leve a moderado y una influencia favorable sobre la seborrea.

Dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona, que tiene una afinidad de 10 a 30 veces menor por el receptor de progesterona *in vitro* en comparación con otros progestágenos sintéticos. Los datos *in vivo* en animales demostraron una fuerte actividad progestacional y antiandrogénica. *In vivo*, dienogest no tiene ningún efecto androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide significativo.

Se determinó que la dosis de inhibición de la ovulación de dienogest solo era de 1 mg/día.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y completa. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 67 pg/ml se alcanzan en 1,5-4 horas. Durante la absorción y el metabolismo de primer paso por el hígado, el etinilestradiol se metaboliza en gran medida, por lo que su biodisponibilidad oral media es de aproximadamente el 44%.

Distribución

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

Biotransformación

Etinilestradiol se elimina mediante la conjugación presistémica en la membrana mucosa del intestino delgado y en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, sin embargo, se genera toda una serie de metabolitos hidroxilados y metabolitos metilados que están presentes en el suero como metabolitos libres o como conjugados de sulfato y de glucurónido. Se determinó una tasa metabólica de alrededor de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

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

Condiciones de estado estacionario

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando los niveles séricos del medicamento son aproximadamente el doble que los de la dosis única.

Dienogest

Absorción

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

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica, pero no se une a SHBG o globulina fijadora de corticosteroides (CBG). Alrededor de un 10% de la concentración sérica total del medicamento está presente en forma de esteroide libre. El 90% no está específicamente unido a la albúmina. El incremento de SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión a proteínas plasmáticas de dienogest. Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 37-45 l.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Condiciones de estado estacionario

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. No obstante, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el desarrollo de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que etinilestradiol y dienogest pueden suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Maltodextrina

Estearato de magnesio

Material del recubrimiento

Hipromelosa

Macrogol

Povidona

Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.962

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

Noviembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2024

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