

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

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

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película activo contiene 74,47 mg de lactosa.

Cada comprimido placebo contiene 76,50 mg de lactosa

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido con principio activo recubierto con película:

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

Comprimido con placebo recubierto con película:

Comprimido recubierto con película biconvexo, rosa, cilíndrico, con un diámetro aproximado de 6 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: uso oral

#### Cómo tomar Oedien

##### Blíster con 28 comprimidos

- Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el blíster todos los días aproximadamente a la misma hora, con algo de agua si es necesario. La toma de comprimidos es continua. Deberá tomarse un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada envase sucesivo se comenzará a usar el día siguiente después del último comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación normalmente, empieza 2 o 3 días después de comenzar con los comprimidos placebo (última fila) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha 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 comenzar a tomar Oedien*

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

Los comprimidos tienen que empezarse a tomarse en el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si se toma de manera correcta, la protección anticonceptiva se obtiene desde el primer día que se toma el comprimido.

Si la toma del comprimido empieza entre el día 2 y el 5, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional (método barrera) durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

*- Si se ha usado antes otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).*

La mujer debe empezar a tomar este medicamento preferiblemente al día siguiente al del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) del AOC previo, como muy tarde el día siguiente tras su intervalo habitual de descanso o con comprimidos con placebo de su AOC previo.

En caso de que se haya usado anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debería empezar a usar este medicamento preferiblemente el día de la retirada, y como máximo el día en el que debería ponerse 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 con progestágeno solo (desde un implante o el SIU en el día de su retirada, desde un inyectable cuando corresponda la inyección siguiente), 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 este medicamento inmediatamente. Cuando lo haga, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

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

Se recomienda tomar este medicamento entre 21 y 28 días después del parto o el aborto en el segundo trimestre.

Cuando se inicie más tarde, debe aconsejarse a la mujer que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar a usar el AOC, o la mujer tiene que esperar a tener su primer período menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6

### *Dosis olvidadas*

Los comprimidos de la última fila del blíster son comprimidos de placebo y por tanto pueden ser omitidos. No obstante, el comprimido olvidado debe retirarse para que no se prolongue la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones son aplicables en caso de olvido de comprimidos activos (filas 1-3 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 estén más cerca de la fase de comprimidos placebo del blister anterior, mayor será el riesgo de embarazo.

- Comprimidos olvidados en la semana 2

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

- Comprimidos olvidados en la semana 3

El riesgo de eficacia anticonceptiva reducida es muy elevado por lo cercano a la fase de comprimidos de placebo de 7 días. Sin embargo, aún puede prevenirse este riesgo ajustando la pauta posológica. Por lo tanto, con cualquiera de las dos opciones siguientes no será necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo, siempre que en los 7 días previos al olvido del comprimido la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de estas dos opciones y usar otro método anticonceptivo de forma concomitante durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque esto suponga tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se seguirán tomando a la hora habitual 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 una hemorragia por privación hasta terminar los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual en los días en que tome comprimidos.
2. También puede aconsejarse a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. En ese caso, la mujer debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) durante 7 días, incluidos los días en que se olvidó los comprimidos, y después continuará con el siguiente envase.

Si la mujer ha olvidado tomar los comprimidos activos y no tiene posteriormente hemorragia 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, debe tomarse un nuevo comprimido (repuesto) lo antes posible. Si transcurren más de 12 horas, deben aplicarse los consejos relativos a los comprimidos olvidados que aparecen en esta sección. Si la mujer no desea cambiar su pauta de administración habitual, tendrá que tomar el comprimido o comprimidos adicionales de otro envase blíster.

### *Cómo posponer una hemorragia por privación*

Para retrasar un periodo menstrual, la mujer debe empezar un envase nuevo de este medicamento 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 hemorragia intermenstrual o manchado. Se reanuda luego la toma regular de este medicamento 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 tantos días como desee. Cuanto más corta sea la fase, mayor será el riesgo de que no tenga hemorragia por privación y de que sufra hemorragia intermenstrual y manchado mientras tome el envase siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

### **4.3. Contraindicaciones**

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

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - 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 previa o antecedentes de ella si se acompaña de hipertrigliceridemia
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave si los valores de la función hepática no se han normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Oedien está contraindicado 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 Oedien.

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.

##### Afecciones circulatorias

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 Oedien pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento que no sea uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Oedien, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

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

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

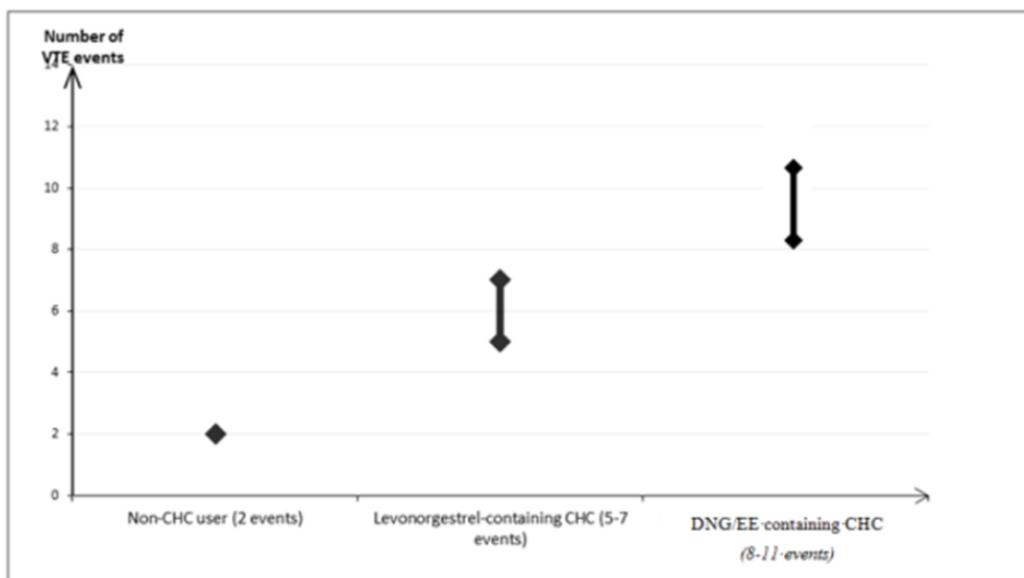
Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6<sup>1</sup> presentarán un TEV en un año.

Se estima<sup>2</sup> que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre 8 y 11 mujeres desarrollarán TEV en el periodo de 1 año.

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

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

##### **Número de casos de TEV por 10.000 mujeres en un año**



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

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

<sup>2</sup>Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV en usuarias de Oedien es ligeramente mayor en comparación con las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel (relación de riesgo de 1,57 con un riesgo que oscila entre 1,07 y 2,30).

## 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 (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche /comprimido /anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos 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

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.	no se ha interrumpido con antelación la toma de Oedien.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

### **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

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

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

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

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

### Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). 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 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 <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, Valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.

- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

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

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

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### Tumores

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

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

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

### Otras condiciones

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

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

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

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario o 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 Oedien, 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 Oedien en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

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

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

#### *Disminución de la eficacia*

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

#### *Disminución del control de los ciclos*

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

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

En algunas mujeres, es posible que no se produzca hemorragia por privación durante 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 la hemorragia por privación o si hay dos faltas de estas hemorragias, deberá descartarse un posible embarazo antes de continuar el uso del AOC.

#### Advertencia sobre excipientes

Oedien 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: La información sobre prescripción de medicaciones concomitantes deben de ser consultadas para identificar las potenciales interacciones.*

##### *- Efectos de otros medicamentos sobre Oedien*

Las interacciones pueden producirse con medicamentos que inducen los enzimas microsomales que pueden dar lugar a un aumento en el aclaramiento de hormonas sexuales y pueden desencadenar en un sangrado vaginal ligero y/o fallo contraceptivo.

#### Manejo

La inducción enzimática puede observarse a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima se puede ver generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia con medicamentos la inducción puede continuar durante al menos cuatro semanas.

##### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método contraceptivo adicional a los AOC. El método barrera debe utilizarse durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante y durante 28 días tras la discontinuación.

Si el tratamiento farmacológico continúa más allá del final de los comprimidos con principio activo del blíster de AOC, los comprimidos de placebo deben desecharse y se debe iniciar de inmediato el siguiente blíster de AOC.

##### Tratamiento a largo plazo

En mujeres con tratamiento a largo plazo con sustancias activas inductoras enzimáticas, se recomienda utilizar otro método contraceptivo no hormonal.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOCs (disminuyen la eficacia de los AOCs por inducción enzimática) por ejemplo:

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y probablemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, y productos que contengan remedios a base de hierbas como la Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de AOCs, por ejemplo:

Cuando se co-administra con AOCs, muchas combinaciones con inhibidores de la HCV/VIH proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, pueden aumentar o disminuir las concentraciones

de estrógenos y progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente significativo en algunos casos.

Por lo tanto, la información para la prescripción concomitante con medicaciones VIH/Hepatitis C debe de ser consultada para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, debe utilizarse cualquier método anticonceptivo de barrera por las mujeres que estén en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa no nucleósido reversa.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos)

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

La administración concomitante de inhibidores fuertes de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina o ambas.

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

Influencia de Oedien sobre otros medicamentos

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

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

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

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de hígado, tiroides, funciones adrenales y renales, niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, por ejemplo –globulina transportadora de corticoides y de fracciones de lípidos / lipoproteínas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro de los valores normales.

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 lo tanto, las usuarias de Oedien deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágenos o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Oedien puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Oedienno está indicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si se produce un embarazo durante el uso de Oedien, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento. Extensos estudios epidemiológicos no han revelado un aumento del riesgo de malformaciones en niños cuyas madres habían tomado anticonceptivos orales combinados antes de quedarse embarazadas y no se ha demostrado un efecto teratógeno por la administración inadvertida de anticonceptivos orales combinados en el embarazo.

Los estudios realizados en animales mostraron efectos adversos durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). A partir de los resultados de los estudios en animales, no puede descartarse un efecto adverso hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados durante el embarazo no ha revelado la existencia de efectos adversos en humanos.

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

##### Lactancia

Los AOCs 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 AOCs. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por consiguiente, no debe utilizarse Oedien hasta que se haya destetado completamente al niño

##### Fertilidad

Se espera que la fertilidad vuelva a la normalidad inmediatamente después de suspender el tratamiento

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Oedien sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Ver sección 4.4 sobre reacciones adversas graves en usuarias de CHCs.

Las frecuencias de reacciones adversas de dienogest/etinilestradiol/ en estudios clínicos (N = 4.942) se resumen en la siguiente tabla.

La frecuencia de posibles reacciones adversas se basan en la siguientes categorías:

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 (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se incluye el término más adecuado del MedDRA (versión 12.0) para describir un efecto adverso determinado. No se incluyen los sinónimos o los procesos relacionados, pero también deben tenerse en cuenta

<i>Clasificación de órganos del sistema</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raros</i>	<i>Frecuencia desconocida</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 de vías altas, infecciones virales</i>	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i>			<i>Liomoma 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 de angioedema hereditario o 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>Cefalea</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,</i>	

			<i>vértigo, deterioro de la audición</i>	
<i>Trastornos cardíacos</i>			<i>Trastornos cardiovasculares, taquicardia<sup>1</sup></i>	
<i>Trastornos vasculares</i>		<i>Hipertensión, hipotensión</i>	<i>Tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso(trombosis / embolia pulmonar, tromboflebitis), hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, 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 abdominal<sup>2</sup>, náuseas, vómitos, diarrea</i>	<i>Gastritis, enteritis, dispepsia</i>	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		<i>Acné, alopecia, erupción<sup>3</sup> y prurito<sup>4</sup></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, nevus araneo</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 mamario<sup>5</sup></i>	<i>Hemorragia intermenstrual irregular<sup>6</sup>, sangrado intermenstrual<sup>7</sup> Aumento de tamaño de las mamas<sup>8</sup>, edema mamario, dismenorrea,</i>	<i>Displasia cervical, quistes de los anejos uterinos, dolor en los anejos uterinos, quistes de la mama, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos</i>	<i>Secreción mamaria</i>

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

<sup>1</sup>Incluida frecuencia cardíaca aumentada

<sup>2</sup>Incluido dolor en abdomen alto y bajo, molestias/meteorismo.

<sup>3</sup>Incluida erupción cutánea macular

<sup>4</sup>Incluido prurito generalizado

<sup>5</sup>Incluida molestias y dolor en las mamas

<sup>6</sup>Incluida menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea

<sup>7</sup>Consistente en hemorragia vaginal y metrorragia

<sup>8</sup>Incluida tumefacción de la mama/tumefacción

<sup>9</sup>Incluida astenia e indisposición general

<sup>10</sup>Incluido aumento de peso, pérdida de peso o fluctuación del peso

En la sección 4.4. se comentan las siguientes reacciones adversas graves, notificadas en mujeres durante el uso de AOC:

- Enfermedades tromboembólicas venosas.
- Enfermedades tromboembólicas arteriales.
- Acontecimientos cerebrovasculares.
- Hipertensión.
- Hipertrigliceridemia.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).
- Disfunción hepática.
- Cloasma.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario o adquirido.
- Presencia o deterioro de enfermedades, cuya conexión con el uso de AOCs aún no se ha aclarado: ictericia o prurito en relación con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, carcinoma de cuello uterino.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales combinados es ligeramente mayor. Dado que la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es baja, el número de enfermedades adicionales es relativamente bajo en comparación con el riesgo global. No se conoce una relación causal con el uso de anticonceptivos orales combinados. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### 4.9. Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: dienogest y estrógenos; dienogest y etinilestradiol  
Código ATC: G03FA15 y G03AA16

En estudios clínicos llevados a cabo con dienogest/etinilestradiol, se ha calculado el siguiente Índice de Pearl:

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

Índice de Pearl ajustado: 0,182 (con un límite superior de confianza al 95% de: 0,358)

Oedien es un AOC con etinilestradiol y el progestágeno dienogest.

El efecto anticonceptivo de este medicamento se basa en la interacción de varios factores, de los que el más importante de los observados es la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

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

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

Con el uso de AOCs 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 AOCs con dosis más baja

### 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 %. El consumo de comida conjunto no tiene efecto clínico relevante en el ratio y grado de absorción del etinilestradiol.

#### *Distribución*

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

#### *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 la sustancia en el suero es el doble de la alcanzada con una sola dosis.

#### *Dienogest*

##### *Absorción*

Dienogest se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. Las concentraciones séricas máximas de 51 ng/ml se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la ingestión de un comprimido recubierto con película de Oedien. Se ha demostrado una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 96% en combinación con etinilestradiol.

##### *Distribución*

El dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora 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 CYP3A4 por hidroxilación y conjugación, con formación masiva de metabolitos endocrinológicamente inactivos. Estos metabolitos se eliminan rápidamente del plasma, y el dienogest intacto sigue siendo la fracción dominante en el plasma humano. El aclaramiento total (Cl/F) es de 3,6 l/h después de una sola dosis.

##### *Eliminación*

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

##### *Estado 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 estacionario después de alrededor de 4 días de tratamiento

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido (comprimido activo y placebo)*

Povidona K30

Almidón de maíz pregelatinizado

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

*Recubrimiento pelicular (comprimido activo):*

Polietilenglicol/macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Alcohol polivinílico

Talco.

*Recubrimiento pelicular (comprimido placebo):*

Polietilenglicol/macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Alcohol polivinílico

Talco.

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.

Almacenar en su embalaje original para protegerlo de la luz.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaños de los envases:

28 comprimidos recubiertos con película (blíster de 28 comprimidos).

84 comprimidos recubiertos con película (3 blíster de 28 comprimidos).

168 comprimidos recubiertos con película (6 blíster de 28 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires BAILLEUL S.A.  
14-16 Avenue Pasteur  
2310 Luxemburgo  
Luxemburgo

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Octubre 2017 – Noviembre 2020

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2023