

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato (54,6 mg), glucosa monohidrato (0,085 mg) y lecitina (soja - E322) (0,031 mg).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o marfil, redondo, biconvexo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Aplicación de Danielle

Los comprimidos recubiertos con película se toman diariamente a la misma hora (si es necesario con algunos líquidos), siguiendo el orden impreso en el blister. Durante 21 días consecutivos, se toma un comprimido recubierto con película al día. Cada envase posterior se inicia después de 7 días sin toma de comprimidos, por lo general se produce la hemorragia en este período. Normalmente, comienza a los 2-3 días después del último comprimido y puede aún continuar cuando tome el primer comprimido recubierto con película del siguiente blister.

#### Cómo iniciar Danielle

*Sin tratamiento anticonceptivo hormonal (en el último mes)*

Un comprimido recubierto con película debe tomarse a partir del primer día del ciclo menstrual (el primer día de la menstruación se cuenta como día 1).

*Cambio de un anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal, parche transdérmico), a los anticonceptivos orales.*

La mujer debe comenzar con Danielle, al día siguiente de tomar el último comprimido habitual o placebo o el día después del último comprimido activo de su AOC anterior. En el caso de haber utilizado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Danielle preferentemente el día en que se lo retira, pero a más tardar, cuando la siguiente aplicación deba tener lugar.

*Cambio a partir de un anticonceptivo solo con progestágeno (anticonceptivos orales, inyección, implante) o de un progestágeno-sistema intrauterino liberador (SIU). Las mujeres que toman anticonceptivo oral solo con progestágeno pueden cambiar en cualquier momento a los anticonceptivos orales combinados. Las que utilizan implantes o SIU pueden comenzar el día en que se retira el implante o SIU. Las mujeres que reciben inyecciones pueden empezar a tomar los comprimidos cuando les corresponda la siguiente inyección. Pero en todos estos casos, se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los primeros 7 días.*

#### *Utilización después de un aborto en el primer trimestre*

El producto se puede tomar de inmediato, no son requeridas precauciones anticonceptivas adicionales.

#### *Aplicación en el Post-parto y el uso después de un aborto en el segundo trimestre:*

El medicamento puede empezar a tomarse 21-28 días después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si el comienzo de la toma del medicamento se retrasa se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, los métodos de barrera) que serán necesarios para los primeros 7 días de la toma del anticonceptivo. Sin embargo, si se ha realizado el acto sexual, la posibilidad de un embarazo debe ser excluida, o debería retrasarse el inicio del tratamiento para el próximo ciclo menstrual.

#### **Consejos en caso de olvido en la toma de comprimidos**

Si se olvida tomar el comprimido **dentro de las 12 horas** siguientes, no son necesarias precauciones, el producto debe tomarse tan pronto como sea posible y continuar según el horario habitual.

Si el comprimido se olvida durante **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede reducirse. En este caso deben ser aplicadas las siguientes normas:

1. La toma del comprimido recubierto no debería ser interrumpida más de 7 días.
2. Para una buena inhibición del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario los comprimidos deben ser tomados durante 7 días sin interrupción.

Basado en estos, se pueden dar los siguientes consejos para la práctica cotidiana:

#### *Primera semana*

El paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando en el tiempo normal. Se deben emplear precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativo) durante los 7 días siguientes. Sin embargo, si en los últimos 7 días ya se ha realizado el acto sexual, el embarazo no puede excluirse. El riesgo de quedar embarazada es proporcional al número de comprimidos olvidados y se incrementa según se acerca "el período perdido" al período de descanso.

#### *Segunda semana*

El paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando los comprimidos de la forma habitual. Si ella ha tomado los comprimidos con regularidad en los últimos 7 días, no hay necesidad de tomar precauciones anticonceptivas. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido o ella no ha tomado los comprimidos con regularidad, se deben tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los próximos 7 días.

#### *Tercera semana*

En este período el riesgo por una contracepción incompleta es muy elevado por lo cercano al período de descanso. Sin embargo, algún tipo de anticoncepción puede garantizarse mediante la modificación del calendario de los comprimidos. Mediante el uso de los siguientes protocolos, no hay necesidad de tomar precauciones adicionales de anticonceptivos, habida cuenta de que la mujer ha tomado los comprimidos con regularidad en los últimos 7 días. Si no es así, el primer protocolo deberá ser seleccionado y adicionalmente se deben tomar anticonceptivos como precaución para los próximos 7 días.

1. La paciente debe tomar el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos en un día y luego seguir tomando comprimidos de la forma habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como el actual haya finalizado, es decir, no debe haber descanso entre los envases. No es probable que el paciente tenga un sangrado por

privación hasta el final del segundo envase cuando la paciente podría experimentar algunas manchas o sangrado.

2. La segunda posibilidad es que no se continúe con el envase que ya está en uso, pero se debe observar un período de siete días de descanso sin el comprimido (los días que se dejó de tomar el comprimido deberían ser contados), y después continuar con un nuevo envase.

Si se olvidaron varios comprimidos del actual envase y no hay sangrado en el período de descanso la existencia de un embarazo no puede excluirse.

#### **Alteración Gastro-intestinal**

En caso de vómitos o diarrea dentro de las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, podría ser que el comprimido no se absorba correctamente por el organismo. En este caso, debe tomarse un comprimido tan pronto como sea posible.

Después de más de 12 horas, deben seguirse las indicaciones de la sección 4.2 para tomar los comprimidos olvidados.

Si la paciente no quiere perturbar el orden de los comprimidos en el envase actual, tiene que tomar un comprimido (o más) de un envase de repuesto.

#### **Retrasar o modificar el tiempo de sangrado menstrual**

Para retrasar la hemorragia después de terminar el envase anterior, la toma de Danielle debería continuar sin un intervalo de descanso. Durante la toma del segundo envase las pacientes podrían experimentar algún manchado o sangrado en los días que toma el comprimido. Después de terminar el segundo envase de comprimidos tienen que transcurrir 7 días sin tomar el comprimido, y a continuación puede comenzar, la toma de Danielle.

Si ella quiere tener el inicio del ciclo menstrual en otro día de la semana, se puede disminuir la duración del periodo de descanso, según sea necesario. Sin embargo, cuanto más corto es el periodo de descanso, mayor es la probabilidad de manchado o sangrado durante la toma del segundo envase. (Es similar al caso en que el ciclo menstrual se retrasa).

### **4.3 Contraindicaciones**

El uso de anticonceptivos orales combinados está contraindicado en el caso de la existencia de las siguientes enfermedades. En caso de que aparezcan por primera vez alguna de las enfermedades siguientes, mientras se está tomando anticonceptivos orales combinados, debe detenerse inmediatamente la toma de los mismos:

El uso de Danielle está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 del comprimido;
- Existencia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) o antecedentes del paciente;
- Existencia de trombosis arterial (cerebrovasculares, infarto de miocardio) o antecedentes del paciente o incluso la presencia de episodios prodrómicos (tales como angina de pecho y accidente isquémico transitorio);
- La presencia de un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial:
  - Diabetes mellitus con participación vascular;
  - Hipertensión grave;
  - Dislipidemia grave;
  - Factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, incluyendo resistencia proteína C activada (APC), la resistencia, hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S,

anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, el lupus anticoagulante);

- Enfermedad hepática grave o paciente con antecedentes, si las pruebas de función hepática no se han normalizado todavía;
- Tumor hepático activo (benigno o maligno) o una paciente con antecedentes;
- Si se sabe o se sospecha de tumores esteroide-dependiente, (tumores de los órganos genitales o los senos);
- Sangrado vaginal de origen desconocido;
- Migraña con síntomas neurológicos focales en la historia del paciente;
- Pancreatitis o una historia del mismo si se asocia con hipertrigliceridemia grave;
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especial de empleo**

##### **Advertencias**

Si alguna de las enfermedades que figuran a continuación está presente, los beneficios del uso de anticonceptivos orales combinados deben sopesarse individualmente, frente a los posibles riesgos, con cada mujer y discutirlo con ella antes de que ella decida empezar a utilizarlo. La paciente debe ser advertida, que en caso de aparición o agravamiento de cualquiera de estas afecciones médicas debe buscarse el asesoramiento sin demora. El médico deberá entonces decidir si el uso de Danielle debe interrumpirse.

##### **Enfermedades vasculares**

Debido a la posibilidad de graves daños para la salud (ver sección 4.8) la persistencia de los factores de riesgo (tales como varices, estados avanzados de flebitis y trombosis, la existencia de enfermedades del corazón, obesidad, trastornos de la coagulación sanguínea), debe sopesarse cuidadosamente el uso de anticonceptivos orales combinados frente a los posibles riesgos, antes del inicio de Danielle.

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con su no uso. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año, de uso de un AOC. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, cuya estimación es de 60 por 100.000 embarazos. TEV puede ser fatal en el 1-2% de los casos. No se sabe cómo influye Danielle en el riesgo de TEV en comparación con otros anticonceptivos orales combinados.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de TEV en las usuarias de los anticonceptivos orales con bajo contenido de estrógeno (<50 µg etinilestradiol), oscilan entre unos 20 a 40 casos por 100.000 mujer-año, pero esta estimación del riesgo varía en función del progestágeno. Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujer-año para las no usuarias. Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AOCs con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La incidencia de TEV en las usuarias de los anticonceptivos orales con 30 µg de etinilestradiol y levonorgestrel, es de hasta 20 casos por 100 000 mujeres-año. Los estudios no muestran datos acerca de los diferentes riesgos asociados con el uso de Dienogest / Etinilestradiol en comparación con los anticonceptivos que contienen levonorgestrel.

Muy rara vez se ha producido trombosis en otras venas o arterias, por ejemplo, hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o de la retina en las usuarias de anticonceptivos orales combinados. No hay consenso en cuanto a si la existencia de esos casos está asociada con el uso de anticonceptivos orales combinados.

**Los síntomas de la trombosis arterial o venosa son:**

- Dolor inusual o hinchazón de pierna (s);
- Repentino dolor en el pecho, irradiado o no al brazo izquierdo;
- Disnea súbita;
- Tos repentina;
- Cualquier dolor de cabeza grave inusual, prolongado;
- Repentina pérdida parcial o completa de la visión;
  - Diplopía;
  - Discurso borroso o afasia;
  - Vértigo;
  - Colapso con o sin epilepsia focal;
    - Debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo;
  - Molestias motoras;
  - Abdomen agudo;

Las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en presencia de lo siguiente:

- El aumento de la edad;
- Una historia familiar de tromboembolismo venoso (en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si la mujer sospecha de predisposición hereditaria, debe referirlo al especialista para asesoramiento antes de decidir acerca de cualquier uso de anticonceptivos orales combinados;
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas, o traumatismos graves. En estas situaciones es aconsejable suspender el uso de anticonceptivos orales combinados (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de terminar la inmovilización. Si no se puede detener el uso de anticonceptivos orales combinados en el momento adecuado, se debería tomar una profilaxis de trombosis;
- Obesidad (índice de masa corporal > 30 kg / m<sup>2</sup>).

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

Las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados tienen mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales en presencia de lo siguiente:

- El aumento de la edad;
- Dislipoproteinemia;
- Hipertensión;
- Enfermedad cardíaca valvular;
- Fibrilación auricular;
- Migraña;
- Antecedentes familiares (tromboembolismo arterial incluso en un hermano o padre en edad relativamente temprana). Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe referirlo al especialista para asesoramiento antes de decidir acerca de cualquier uso AOC;
- Obesidad (índice de masa corporal de más de 30 kg / m<sup>2</sup>);
- Tabaco: fumar cigarrillos aumenta el riesgo de graves reacciones adversas cardiovasculares (como ataque cardíaco, derrame cerebral), para uso de anticonceptivos orales. Con un mayor volumen de tabaco y el aumento de la edad, el riesgo aumenta aún más.

**Se recomienda encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que usan anticonceptivos orales que no fumen.** Si no deja de fumar, deben utilizar otros métodos anticonceptivos, sobre todo, si también están presentes otros factores de riesgo.

La presencia de factor/factores de riesgo graves que conducen al desarrollo de trastornos venosos o arteriales pueden contraindicar la utilización de Danielle. Debe de considerarse el uso de un tratamiento anti-coagulante. Las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados deben ser advertidas de que si experimentan probables signos de trombosis debe buscarse atención médica sin demora. En caso de sospecha o diagnóstico de la trombosis usando AOC debe finalizarse el tratamiento y utilizarse otros métodos de anticoncepción por el efecto teratogénico de los anti-coagulantes (derivados de la cumarina).

Cabe señalar también que el riesgo de tromboembolismo se incrementa en el período posterior al parto (ver sección 4.6).

Otras condiciones médicas que se han asociado con efectos vasculares adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómicos de un episodio cerebrovascular) puede ser una razón para la interrupción inmediata de los anticonceptivos orales combinados.

### **Cáncer**

Se ha observado en algunos estudios, 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, la incidencia de la infección por el virus del papiloma humano, etc.)

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos concluyó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de tener diagnosticados cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados. El incremento del riesgo disminuye en 10 años después de finalizar el tratamiento con los anticonceptivos orales combinados. Para más información, véase la sección 4.8.

El cáncer de mama pertenece al tipo de tumores hormono-dependiente. Algunas condiciones, como la menarquia temprana, menopausia tardía (después de 52 años de edad), ser nulipara, ciclos anovulatorios, etc, han sido reconocidos como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama. Estos factores de riesgo aumentan la posibilidad de efectos hormonales en la patogénesis del cáncer de mama. Los receptores hormonales desempeñan un papel central en la biología tumoral del cáncer de mama. Algunos de ellos inducen los factores de crecimiento, tales como la transformación del factor de crecimiento alfa (TGF-alfa).

Los estrógenos y gestágenos influyen en la proliferación de células del cáncer de mama. Entre otros es este el tumor con receptor positivo susceptible de tratamiento farmacológico, cáncer de mama postmenopausico.

Varios estudios epidemiológicos investigaron la conexión entre el uso de anticonceptivos orales combinados y el cáncer de mama, conociéndose que el desarrollo del cáncer de mama en mujeres de edad media está relacionado con el comienzo temprano y el uso extendido de los anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, esto es sólo un factor entre otros posibles factores.

En muy raras ocasiones se ha dado casos de tumores malignos hepáticos en usuarias con tratamiento anticonceptivo oral de larga duración. En casos aislados, estos tumores son motivo

de riesgo para la vida debido a hemorragias abdominales. Un tumor hepático debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando aumenta el dolor abdominal, aumenta el hígado o existen síntomas de hemorragia intraabdominal.

### **Otras causas**

Si la hipertrigliceridemia está presente en el paciente o familiares, el uso de anticonceptivos orales combinados puede aumentar el riesgo de desarrollo de pancreatitis.

Aunque el aumento de la presión arterial es común en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados, la hipertensión clínica es un raro hallazgo. Sin embargo, si la hipertensión se desarrolla mientras se está tomando anticonceptivos orales combinados, el tratamiento debe interrumpirse y la presión arterial inicial se reducirá. Tras un exitoso tratamiento contra la hipertensión, se puede iniciar de nuevo el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, si el médico considera que este es seguro.

Si durante el uso de un AOC en preexistente hipertensión, continúan elevados los valores de la presión arterial o existe un aumento significativo de la presión arterial y no responden adecuadamente a tratamiento antihipertensivo, el AOC debe ser retirado.

Cuando se considere apropiado, se reanudará el uso de AOC si se logran los valores normotensos con la terapia antihipertensiva.

Aunque no hay relación causal se ha demostrado, que las siguientes enfermedades/empeoran las condiciones con el uso de los anticonceptivos orales combinados y el embarazo: ictericia colestásica y/o prurito, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea Sydenham, herpes gestacional, problemas de audición provocada por otosclerosis en el oído medio.

Si está activa o presenta una enfermedad crónica del hígado, la aplicación de anticonceptivos orales combinados debería suspenderse hasta que las pruebas de función hepática sean normales.

Si la ictericia debido al embarazo o por el uso de esteroides produce o desarrolla prurito colestásico, el uso de anticonceptivos hormonales debe ser suspendido.

Los anticonceptivos orales combinados podría disminuir la tolerancia a la glucosa y el aumenta la necesidad de insulina en tejidos periféricos, sin embargo, generalmente no es necesario cambiar el régimen del tratamiento anti-diabético en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, su situación se debe vigilar estrechamente, sobre todo cuando empiezan con la píldora.

El desarrollo de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se ha descrito en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados.

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con una tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta, mientras se toma esta preparación.

En mujeres con angioedema hereditario, estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Un empeoramiento de la depresión endógena o la epilepsia se ha detectado durante el uso de AOC.

El uso de estrógenos en las mujeres puede causar el cierre prematuro de las epífisis resultando una disminución de la altura final adulta.

Compuestos que contienen progesterona pueden tener propiedades antagonistas de la aldosterona que puede tener un impacto importante en el nivel de potasio.

### **Exámenes médicos**

La evaluación de la mujer antes de comenzar o volver a tomar Danielle, debería incluir un detallado historial médico personal (y familiar). El embarazo debe ser excluido. La presión arterial debe ser medida y el examen físico debe guiarse por este y por las secciones 4.3 y 4.4. Las mujeres que toman Danielle deberían ser animadas a leer el prospecto cuidadosamente y seguir sus instrucciones. La frecuencia y naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las directrices pertinentes y debería adaptarse a cada mujer.

Las mujeres deberían ser advertidas de que tomar anticonceptivos orales no protege contra la infección por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La revisión médica periódica es también importante, porque pueden aparecer algunas contraindicaciones o factores de riesgo al principio durante el uso AOC.

### **La reducción de la fiabilidad**

La fiabilidad de los anticonceptivos orales combinados puede verse reducida en las siguientes circunstancias: si el paciente no toma los comprimidos regularmente, si existen vómitos o diarrea severa (véase la sección 4.2), o debido a la interacción con otros medicamentos (ver sección 4.5).

### **Cambio en el patrón de sangrado**

Los anticonceptivos orales combinados pueden provocar hemorragia irregular (manchado o sangrado) especialmente en los primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, la investigación del sangrado irregular debería pasar hasta que se desarrolla el equilibrio hormonal, por lo general esto ocurre a los tres ciclos.

Si se presenta sangrado irregular después de ciclos regulares, o persiste el sangrado, las causas no hormonales, tales como el embarazo y la presencia de un tumor maligno deben ser excluidas, esto podría diagnosticar un legrado.

Ocasionalmente, podría ocurrir que no hubiera sangrado. Si los comprimidos se han tomado correctamente (según la sección 4.2), el embarazo es muy poco probable. Si no se produce la hemorragia al final de un segundo envase, o si no sigue las indicaciones anteriores, el embarazo debe descartarse antes de continuar con el siguiente envase.

Interacciones metabólicas conducen a un aumento de los esteroides sexuales pudiendo provocar una hemorragia o conducir a una disminución del potencial anticonceptivos (ver sección 4.5).

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no debe tomarse concomitantemente con Danielle, ya que esto podría potencialmente llevar a una pérdida de efecto (ver sección 4.5).

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa, glucosa y lecitina (soja). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia de la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, mala absorción de glucosa-galactosa, o es alérgico a los cacahuetes y la soja no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Interacción con medicamentos**

Varios medicamentos que aumentan la eliminación de los esteroides sexuales pueden provocar la pérdida de actividad anticonceptiva. Estos efectos se han demostrado en el caso de

hidantoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina. Esto también es posible en rifabutina, efavirenz, nevirapina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelvinafir, griseofulvina y plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Estos medicamentos aumentan la inducción de enzimas hepáticas.

Se sospecha que algunos antibióticos (como la ampicilina o tetraciclina), pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales combinados. La razón de este efecto secundario no se conoce todavía.

Las mujeres que reciban un tratamiento corto (tiempo máximo una semana), de los productos arriba indicados, deberían tomar precauciones anticonceptivas adicionales a la toma de Danielle (por ejemplo, método de barrera), durante el tiempo de medicación concurrente y durante los 7 días siguientes.

En el caso de toma de rifampicina deben tomarse precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, método de barrera) durante el tiempo de la medicación concurrente y continuar durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Si se termina un envase, mientras se están tomando otros medicamentos, el siguiente envase debe ser iniciado sin el habitual intervalo de descanso.

La dosis de anticonceptivos esteroídicos debería aumentarse durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores del sistema enzimático del hígado. Si dicho aumento de dosis da lugar a efectos secundarios indeseables (por ejemplo, sangrado irregular), o si resulta ineficaz, deberían ser administrados otros métodos anticonceptivos no hormonales.

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones en plasma y tejidos puede aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

El progestageno puede interaccionar con los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos moderadores de potasio, los antagonistas de la aldosterona, y los antiinflamatorios no esteroideos.

En los estudios in vitro dienogest no inhibe la función de citocromo sistema enzimático P450 en la dosis administrada, por lo tanto, no existe interacción con otros medicamentos implicados en este sistema.

#### **Las pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Entre estos se encuentran: los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, la función suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (tales como corticosteroides vinculante a las globulinas) y lípidos / fracciones de lipoproteínas, el metabolismo de los carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Sin embargo, estos cambios se mantienen dentro del rango normal.

Nota: Se deberá consultar la información de otros medicamentos prescritos concomitantemente para identificar posibles interacciones.

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

Danielle no está indicado durante el embarazo.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento con medicamentos anticonceptivos orales, debe retirarse el medicamento inmediatamente. Basado en extensos estudios epidemiológicos, los descendientes de las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados antes de su embarazo, no están amenazados por el aumento de riesgo de malformaciones congénitas, ni los anticonceptivos orales combinados ejercen efectos teratogénicos sobre los hijos cuando se toman en la fase temprana del embarazo o antes de que se dé cuenta del embarazo. Estos estudios no se han llevado a cabo con Danielle.

Dado que sólo hay datos limitados sobre el uso de Danielle durante el embarazo, su efecto negativo sobre el embarazo o en el feto y el recién nacido no puede ser establecido, no se dispone de datos epidemiológicos sobre este tema.

Los estudios en animales han revelado toxicidad durante el embarazo y lactancia (ver sección 5.3). Los efectos sobre los seres humanos son desconocidos. Basado en los estudios disponibles tomar anticonceptivos orales combinados durante el embarazo no muestra efectos teratogénicos.

El uso de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia, puede dar lugar a una reducción en el volumen de leche producido y a un cambio en su composición. Pequeñas cantidades de las sustancias activas y/o excipientes son excretados con la leche, que posiblemente afecten a los recién nacidos. A las madres que están en periodo de lactancia se les aconseja no tomar Danielle.

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

No se ha observado ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Existe un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y arterial (por ejemplo, trombosis venosa, embolia pulmonar, derrame cerebral, ataque al corazón) para las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Algunos factores como el tabaquismo, la hipertensión, los trastornos de la coagulación sanguínea y el metabolismo lipídico, obesidad severa, las venas varicosas, flebitis y trombosis avanzada pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial. Para los efectos secundarios graves en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados ver sección 4.4.

En la siguiente tabla se enumeran en orden decreciente de frecuencia los efectos adversos de dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg comprimidos. Estas son las frecuencias de los efectos secundarios observados en ensayos clínicos con dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg comprimidos (un total de 3.590 mujeres participaron en estos estudios), la aparición de estos efectos secundarios pueden ser relacionadas con el uso de Danielle. Dado que todos los efectos secundarios fueron de una frecuencia menor a 1 / 10, ninguna de las reacciones adversas que se produjeron eran "muy frecuentes".

La siguiente clasificación fue utilizada para especificar la frecuencia de efectos secundarios:

Muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ )

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

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

Raros ( $\geq 1 / 10.000$  y  $< 1 / 1.000$ )

Muy raros ( $< 1 / 10.000$ ), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron durante los estudios realizados con dienogest 2mg / etinilestradiol 0,03mg Danielle:

Sistema Orgánico	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migrañas, calambres en las piernas	
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo, nerviosismo	Anorexia, disminución de la libido, reacciones agresivas, indiferencia
Trastornos oculares		Trastornos oftalmológicos	Molestias en la visión, Conjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto
Trastorno del oído y laberinto			Pérdida audición
Trastornos cardiacos		Alta o baja presión arterial	Taquicardia y problemas cardiacos
Trastornos vasculares		Trastornos de las venas	Tromboflebitis trombosis/embolismo pulmonar, hematoma, trastornos cerebrovasculares
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sinusitis, asma, infecciones de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Nausas, vómitos	Diarreas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné/acne como dermatitis, exantema, eccema, molestias en la piel, cloasma, pérdida de pelo	Eritema multiforme, prurito
Trastornos endocrinos			Hipertriosis, virilismus
Trastornos renales y urinarios		Infecciones del tracto urinario	

Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Inflamación o dolor en los senos	Sangrados irregulares, ausencia de hemorragia, dismenorrea, inflamación de los senos, desarrollo de quistes ováricos, dispareunia, vaginitis/vulvovaginitis, cambios en la secreción vaginal	Hipomenorrea, mastitis, mama fibroquística, secreción de los senos, leiomioma, endometritis, salpingitis
Infecciones e infectaciones		Candidiasis vaginal u otras infecciones por hongos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sofocos, cansancio/debilidad, indisposición, Dolores de espalda, variación en peso corporal, aumento del apetito, edema	Reacciones alérgicas, síntomas de gripe

En mujeres que toman anticonceptivos orales combinados se han detectado las siguientes reacciones adversas:

- Tromboembolismo venoso o arterial;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- El desarrollo o empeoramiento de trastornos con la administración de anticonceptivos orales combinados, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional o penfigoide gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- Cloasma.

El riesgo de cáncer de mama es ligeramente superior en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, el riesgo de desarrollo de cáncer de mama por debajo de la edad de 40 años es pequeño, en comparación con el riesgo total. Para más información, véase las secciones 4.3 y 4.4. En mujeres con angioedema hereditario, estrógenos, exógenos puede inducir o agravar los síntomas de angioedema. Para más información, véase la sección 4.3 y 4.4.

#### **4.9 Sobredosis**

La toxicidad oral aguda de dienogest y etinilestradiol es pequeña. Cuando un niño pequeño ha tomado una cantidad considerable de Danielle, la posibilidad de que desarrolle síntomas tóxicos es pequeña. Una sobredosis puede causar náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, sangrado. No hay necesidad de un tratamiento especial. Si es necesario, debe administrarse un tratamiento sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** progestágenos y estrógenos, combinación fija, código ATC: G03FA15.

Danielle es un anticonceptivo oral combinado con efecto anti-androgénico, su componente estrógeno es etinilestradiol y su componente gestagénico es dienogest.

La propiedad anticonceptiva de Danielle se basa en varios factores. El principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación y las alteraciones del moco cervical.

Basado en un estudio a gran escala el índice de Pearl es de 0,14 sin ajustar, mientras que el valor ajustado es de 0.09.

El efecto anti-androgénico de la combinación de etinilestradiol y dienogest se basa entre otros en la reducción de los niveles séricos de andrógenos.

Dienogest es un derivado de nortestosterona. *In vitro* se une a los receptores de progesterona con una afinidad 10-30 veces menor en comparación con otros gestógenos sintéticos. *In vivo* dienogest no tiene ningún efecto significativo androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide.

Dienogest inhibe la ovulación, por si mismo con una dosis diaria de 1 mg.

Los anticonceptivos de mayor dosis de etinilestradiol (por ejemplo, 50 µg) ofrecen una protección sustancial contra el riesgo de desarrollar otros cánceres (por ejemplo, de ovario y cáncer de endometrio). No se sabe si con una dosis más baja de anticonceptivos orales combinados tiene también esta ventaja.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Etinilestradiol

##### *Absorción*

Etinilestradiol administrado por vía oral es absorbido rápida y completamente. Después de la ingestión de la droga Danielle, los niveles séricos máximos de 67 pg / ml se alcanzan en 1.5-4 horas. Después de su absorción, el "efecto del primer paso" metaboliza en gran medida el etinilestradiol, por lo tanto, la biodisponibilidad oral media es de aproximadamente 44%.

##### *Distribución*

Etinilestradiol es altamente, pero no específicamente vinculado a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) y aumenta los niveles séricos de hormonas esteroideas vinculantes globulina (SHBG). Etinilestradiol tiene un aparente volumen de distribución de alrededor de 2.8-8.6 l/kg.

##### *Metabolismo*

Etinilestradiol está conjugado tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza por hidroxilación aromática, sin embargo se genera toda una serie de hidroxilatos y derivados metilados, que están presentes como libres o metabolitos glucurónico o sulfato. 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. El fármaco inalterado no se excreta. Los metabolitos de etinilestradiol son excretados a la orina y a las bilis en una proporción de 4:6 con una vida media de aproximadamente 1 día.

### *Estado de equilibrio*

Su estado de equilibrio se alcanza en la segunda mitad del período de tratamiento cuando el nivel sérico es el doble que el de una dosis única.

### Dienogest

#### *Absorción*

Dienogest administrado por vía oral es rápido y casi completamente absorbido. Después de la ingestión de Dienogest los niveles séricos máximos de ECP. 51 pg / ml se alcanzan en 2,5 horas. En combinación con etinilestradiol su biodisponibilidad media es de aproximadamente 96%.

#### *Distribución*

Dienogest se une a la albúmina sérica, pero no se une a SHBG o corticosteroides a la globulina vinculante (CBG). 10% de los niveles de drogas están presentes de forma independiente, mientras que el 90% no está vinculado específicamente a la albúmina.

Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 37-45 l.

#### *Metabolismo*

Dienogest se metaboliza principalmente por hidroxilación, pero también la conjugación juega un papel importante para crear endocrinológicamente metabolitos inactivos. Debido a que los metabolitos se eliminan del plasma rápidamente, y a la inalterabilidad de dienogest, no son detectados en el plasma humano una cantidad significativa de sus metabolitos. Después de una dosis única cuenta con un total de limpieza (Cl / F) de 3,6 l/hora.

### *Eliminación*

Dienogest tiene una vida media de 8.5-10.8 horas. Sólo cantidades insignificantes de dienogest se eliminan a través de los riñones de forma inalterada. Después de 0,1 mg / kg dosis, la proporción de la excreción renal y fecal fue 3:1. Después de la administración oral 86% de la dosis se elimina en 6 días; una gran proporción de esta se elimina en las primeras 24 horas, principalmente con la orina.

### *Estado de equilibrio*

La Farmacocinética de dienogest no está influenciada por el nivel sérico de la proteína SHBG. Cuando se administra a diario, nivel sérico de dienogest se incrementa uno y medio, y el estado de equilibrio se alcanza después de 4 días.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios con animales el efecto de etinilestradiol y dienogest se limita a las propiedades farmacológicas de los ingredientes activos.

Los test de toxicología de la reproducción con dienogest han demostrado efectos gestogenicos típicos: aumento de la anormalidad de la pre- y post-implantación, el alargamiento del período gestacional, aumento de la mortalidad de los recién nacidos. Si se administra una dosis alta de dienogest a los animales en la fase tardía del embarazo y la lactancia, se pueden observar problemas de fertilidad de los descendientes.

Etinilestradiol es el componente estrógeno de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. En dosis elevadas es embriotóxico y tiene efecto perjudicial sobre la diferenciación de los órganos urogenitales.

No hay datos preclínicos de toxicidad obtenidos a través de los estudios convencionales diciendo que la administración repetida del producto podría ser un factor de riesgo para la genotoxicidad y carcinogenicidad, aparte de los hechos en general relacionados con el uso de anticonceptivos orales combinados, que se han mencionado anteriormente.

Debería estar retenido aunque las hormonas sexuales, pueden favorecer el crecimiento de tejidos y tumores hormonodependientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Monohidrato de lactosa

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Povidóna

Talco (E553b)

#### Película de recubrimiento

Opaglos 2 clear, conteniendo:

Carmelosa de sodio

Glucosa monohidrato

Maltodextrina

Citrato de sodio (E331)

Lecitina (soja) (E322)

### **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 recipiente**

Blisters de PVC / PVDC / aluminio, tamaños de los envases: 21, 3x21 y 6x21 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION**

GYNEA LABORATORIOS, S.L.  
Colón, 5 (Palau-Solitá i Plegamans (Barcelona)) - 08184 - España

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**Julio de 2012**

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

**Julio de 2012**