

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVONORGESTREL ~~0,15 mg~~ / ETINILESTRADIOL ~~0,03 mg~~ 150/30 GRAGEAS
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. DENOMINACION.

Nombre : LEVONORGESTREL ~~0,15 mg~~ / ~~0,03 mg~~ ETINILESTRADIOL **150/30**
~~Grageas~~ **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**
Principio Activo : Levonorgestrel / Etinilestradiol
Forma Farmacéutica : ~~Grageas~~ **Comprimidos recubiertos**

2. CLASIFICACION FARMACOLOGICA ATCLevonorgestrel / Etinilestradiol: **G03AA07 G03AB03****3. PRESENTACION Y FORMULA**

Estuche con blíster con 28 ~~grageas~~ **comprimidos recubiertos**, **21 comprimidos activos de color blanco y 7 comprimidos placebo inactivos de color amarillo.**

Cada ~~gragea~~ **comprimido recubierto activo de color blanco** contiene:

Levonorgestrel (Micronizado)	0,150 mg
Etinilestradiol (Micronizado)	0,030 mg

Excipientes: (~~Según última fórmula aprobada~~) **Talco, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, glicerol, sacarosa, carbonato de calcio, macrogol, dióxido de titanio, c.s.**

Cada comprimido recubierto inactivo (placebo) de color amarillo contiene: Talco, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, , glicerol, sacarosa, carbonato de calcio, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.

4. CATEGORIATerapia Hormonal. **Progestágenos y estrógenos de combinación fija.****5. INDICACIONES**

Anticoncepción oral



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

6. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Forma de administración: vía oral.

Cómo tomar *Levonorgestrel / Etinilestradiol 150/30 comprimidos recubiertos*

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, cada día, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada envase sucesivo se comenzará a usar al día siguiente de terminar el envase previo. Suele aparecer una hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de comenzar a tomar los comprimidos de placebo (comprimidos sin principio activo) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase.

Cómo comenzar con *Levonorgestrel / Etinilestradiol 150/30 comprimidos recubiertos*

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

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- ***Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado***

La mujer debe empezar a tomar este producto preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo del anticonceptivo que estaba tomando previamente, o a más tardar en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos de placebo de su anticonceptivo previo.

- ***Cómo cambiar de un método sólo a base de progestágenos (píldora, inyección; implante) o de un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progestágeno***

La mujer puede cambiar cualquier día de una píldora de sólo progestágeno (en caso de un implante o DIU, desde el día en que se lo quiten; en caso de una inyección, cuando se debería poner la próxima), pero se le aconsejará en todos estos casos utilizar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de tomar los comprimidos.

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

La mujer puede comenzar inmediatamente. Cuando lo haga, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

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

Se le aconsejará a la mujer comenzar del día 21 al 28 tras el parto o tras un aborto en el segundo trimestre. Si comienza posteriormente, se le aconsejará a la mujer usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días. Sin embargo, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se deberá excluir el embarazo antes de comenzar la utilización del anticonceptivo, o la mujer deberá esperar a su primer período menstrual.

Manejo de los comprimidos olvidados

Si hace **menos de 12 horas** que debería haber tomado el comprimido, no se reduce la protección anticonceptiva. La mujer deberá tomar el comprimido tan pronto como lo recuerde y tomar los comprimidos posteriores a la hora habitual.

Si hace **más de 12 horas** que debería haber tomado el comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. Se puede guiar el manejo de los comprimidos olvidados mediante las siguientes dos reglas básicas:

1. La toma de comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. Se requieren 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para obtener una adecuada supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Por lo tanto, se pueden dar los siguientes consejos en la práctica clínica diaria:

- ***Semana 1***

La usuaria debería tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Entonces deberá continuar tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, deberá usar un método de barrera como un preservativo durante los siguientes 7 días. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Cuántos más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más próximo haya sido al intervalo habitual sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- ***Semana 2***

La usuaria deberá tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Entonces deberá continuar tomando los comprimidos a la hora habitual. Si la mujer ha tomado los comprimidos correctamente durante los 7 días que preceden al primer comprimido olvidado, no hay necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se deberá aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante 7 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

- *Semana 3*

El riesgo de fiabilidad disminuida es inminente por la proximidad del intervalo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, ajustando el horario de la toma de comprimidos se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Si durante los 7 días anteriores al olvido del comprimido, la mujer ha tomado correctamente todos los comprimidos, no hay necesidad de usar precauciones anticonceptivas adicionales si se adhiere a una de las siguientes dos opciones. Si este no fuera el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y, además, usar precauciones adicionales durante los siguientes 7 días.

1. La usuaria deberá tomar el último comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Entonces debe continuar tomando los comprimidos a la hora habitual. Comenzará el siguiente blíster tan pronto como el blíster actual se acabe; es decir, no se debe dejar ningún intervalo entre los blisters. Es improbable que la mujer tenga un sangrado por privación hasta el final del segundo envase, pero puede experimentar manchado o hemorragia intermenstrual durante los días en que toma el comprimido.

2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. Entonces deberá hacer un intervalo sin comprimidos de hasta 7 días, incluyendo los días en los que se olvidó los comprimidos y, subsiguientemente, continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en el primer intervalo normal sin comprimidos, se deberá considerar la posibilidad de embarazo.

Consejo en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ej. vómitos o diarrea), puede que la absorción no sea total y que haya que tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si vomita dentro de las 3-4 horas de haber tomado un comprimido, se deberá tomar un nuevo comprimido (de reemplazo) tan pronto como sea posible. El nuevo comprimido se deberá tomar dentro de las 12 horas de la hora normal de la toma de comprimidos, si es posible. Si han pasado más de 12 horas, se puede aplicar el consejo respecto a los comprimidos olvidados de la sección «Manejo de los comprimidos olvidados». Si la mujer no quiere cambiar su horario normal de toma de comprimidos, tiene que tomar el comprimido/s extra de otro blíster.

Cómo retrasar o adelantar periodos

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con el siguiente envase del producto sin realizar el intervalo libre de toma de comprimidos. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta el final del segundo envase. Durante la extensión la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. Posteriormente, la toma regular de del producto se reanuda tras el intervalo habitual de 7 días sin toma de comprimidos.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo libre de toma de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente hemorragia por disrupción y manchado (spotting) durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

7. FARMACOLOGIA.**Mecanismo de acción.**

El efecto anticonceptivo se basa en la interacción de varios factores. Se considera que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección contra el embarazo, los anticonceptivos tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas, pueden ser útiles al decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular, la menstruación es, con frecuencia, menos dolorosa y el sangrado es menos intenso. Esto último puede dar lugar a una reducción en la aparición de déficit de hierro. Al margen de esto, existe evidencia de disminución del riesgo de cáncer de endometrio y ovario. Además, se ha demostrado que los anticonceptivos de dosis más alta (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, patología mamaria benigna y embarazo ectópico.

Aún está por confirmar si esto también se puede aplicar a los anticonceptivos de menor dosis.

8. FARMACOCINETICA.

- **Levonorgestrel**

Absorción

Levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1 hora después de una administración única, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 3-4 ng/ml. La biodisponibilidad del levonorgestrel tras la administración oral es casi completa.

Distribución

Levonorgestrel se fija a la albúmina plasmática y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,3% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroide libre, aproximadamente el 64% se fija específicamente a la SHBG y aproximadamente el 35% se fija no específicamente a la albúmina. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye sobre la proporción de levonorgestrel fijado a proteínas plasmáticas, produciendo un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de levonorgestrel tras la administración única es de aproximadamente 184 L.

Metabolismo

Levonorgestrel es metabolizado completamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento del plasma es de aproximadamente 1,3-1,6 mL/min/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Eliminación

Los niveles plasmáticos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal de disposición se caracteriza por una semivida de aproximadamente 20-23 horas. Levonorgestrel no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 1:1. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

Tras la ingestión diaria los niveles plasmáticos del fármaco se incrementan en aproximadamente tres o cuatro veces, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel está influida por los niveles de SHBG, que aumentan aproximadamente 1,7 veces tras la administración oral diaria de este producto. Este efecto lleva a una disminución de la tasa de aclaramiento de aproximadamente 0,7 mL/min/kg en estado de equilibrio.

- **Etinilestradiol**

Absorción

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 95 pg/ml entre 1-2 horas. Durante la absorción y primer paso hepático etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20-65%.

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98%), e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8-8,6 L/kg.

Metabolismo

Etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de 2,3-7 mL/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10-20 horas respectivamente. El fármaco no se excreta sin metabolizar, siendo excretados los metabolitos de etinilestradiol por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es de 1 día.

Estado de equilibrio

Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol aumentan ligeramente tras la administración oral diaria de este producto. Al final del ciclo de tratamiento las concentraciones máximas son de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

aproximadamente 114 pg/ml. Según la semivida variable de la fase de disposición terminal plasmática y la ingestión diaria, los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de etinilestradiol se alcanzarán aproximadamente después de una semana.

9. INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Advertencias

Si algunos de los procesos/factores de riesgo que se mencionan a continuación están presentes, deben valorarse los beneficios del uso de este producto frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida comenzar a usarlo. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estos cuadros o factores de riesgo, la usuaria debe contactar con su médico lo antes posible. El médico debe decidir si el uso de este producto debe ser interrumpido.

- **Tromboembolismo y otros trastornos vasculares**

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de anticonceptivos y un incremento del riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas venosas y arteriales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados de baja dosis de estrógenos (< 50 microgramos de etinilestradiol) oscila entre 20 y 40 casos por 100.000 mujer-año, pero la estimación varía según el progestágeno. En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años.

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer empieza a usar un ANTICONCEPTIVOS por primera vez o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo sin tomar comprimidos de por lo menos un mes.

Este incremento del riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado a embarazo, que se estima en 60 casos/10000 embarazos/año. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos.

El riesgo absoluto (incidencia) de TEV para el levonogestrel combinado con 30 microgramos de etinilestradiol es aproximadamente de 20 casos / 100.000 mujeres – año de uso.

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe consenso acerca de si la aparición de estos acontecimientos se asocia al uso de anticonceptivos hormonales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular, pueden incluir: dolor

y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso y súbito, que se puede irradiar a brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopia; lenguaje ininteligible o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un hemicuerpo o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOCs aumenta con:

- Edad.
- Existencia de antecedentes familiares (tromboembolismo venoso en un hermano o padre/s en edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para recibir asesoramiento, antes de decidir sobre el empleo de cualquier anticonceptivo oral combinado.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de anticonceptivos orales combinados (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación), y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.
- No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AOCs aumenta con:

- Edad avanzada.
- Tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²).
- Hipertensión arterial.
- Migraña.
- Enfermedad valvular cardíaca.
- Fibrilación auricular.
- Antecedentes familiares de trombosis arterial.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras afecciones médicas que han sido asociadas con episodios circulatorios adversos incluyen: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Un aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos (que puede ser un pródromo de un accidente cerebrovascular) puede ser motivo para la suspensión inmediata del AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen: resistencia a la proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinemia, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- **Tumores**

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible al efecto producido por los factores de confusión como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están usando actualmente AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC.

El cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años. El exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por otro lado, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC.

En raras ocasiones se han comunicado tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Se ha observado un incremento leve del riesgo relativo de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial de cérvix. Dada la influencia biológica de los AOC sobre estas lesiones, se recomienda que, en caso de prescribir un AOC se hagan citologías cervicales periódicas.

- **Otras afecciones**

En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de AOC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), mientras que los progestágenos disminuyen el HDL-colesterol sérico. Algunos progestágenos pueden elevar el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de las hiperlipidemias. El efecto neto de un anticonceptivo depende del balance alcanzado entre la dosis de estrógeno y progestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno que contiene el preparado. Las mujeres que han sido tratadas por hiperlipidemias deberán ser sometidas a seguimiento si deciden tomar anticonceptivos orales.

Durante el empleo de AOC se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de AOC, entonces es prudente que el médico retire el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de AOC si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales. Si en mujeres con hipertensión, antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión, como ciertas nefropatías, se emplean anticonceptivos orales, se recomienda una estrecha vigilancia, interrumpiéndose el tratamiento si se detecta un incremento significativo de la presión arterial.

En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de la prescripción de AOC, y vigilar estrechamente a la paciente durante el período de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de hormonas sexuales, requiere la suspensión del AOC.

Los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. No existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen AOC.

Se ha asociado el uso de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Ocasionalmente puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá suspender la medicación y emplear un método anticonceptivo alternativo. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con este producto es necesario obtener una historia clínica y una exploración física completas, y estas deben repetirse al menos una vez al año durante el empleo de anticonceptivos orales combinados. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc...) o factores de riesgo

(p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el uso de Este producto. La frecuencia y la naturaleza de estas valoraciones deben basarse en recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer individualmente pero, por lo general, deben incluir especial referencia a la tensión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo la citología cervical y las pruebas analíticas pertinentes.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH

(SIDA), ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual

Reducción de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos puede disminuir si la usuaria olvida tomar algún comprimido, si presenta trastornos gastrointestinales, o si toma alguna medicación concomitante (Interacciones).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con este producto, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse con riesgo de embarazo no esperado y hemorragias intermenstruales.

Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de cualquier AOC se puede producir sangrado intermenstrual (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo. Éstas pueden incluir el legado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante el intervalo libre de toma de comprimidos. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso del AOC..

Advertencias sobre excipientes.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no se deben emplear en presencia de cualquiera de los cuadros que se indican a continuación. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de este producto, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o antecedentes de un accidente cerebrovascular de origen no tromboembólico.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o pródromos de una trombosis (ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- Hipertensión no controlada.
- Valvulopatías trombotógicas.
- Arritmias trombotógicas.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan 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.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

- Hipersensibilidad a los principios activos levonorgestrel y etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros fármacos pueden dar lugar a hemorragia por disrupción y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

• **Medicamentos que pueden disminuir la concentración sérica de etinilestradiol**

La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales, y reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Por reducción del tránsito intestinal

- Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio).
- Purgantes.
- Algunos antibióticos como la eritromicina.

Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)

- Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato.
- Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina.
- Otros: griseofulvina, lansoprazol, modafinil, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan). En el caso de este último el efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de dejar el tratamiento con hierba de San Juan.

Por disminución de la circulación enterohepática

- Penicilina y derivados.
- Tetraciclinas.

Otros

- Se ha comunicado que algunos medicamentos anti-retrovirales como ritonavir (inhibidor de la HIV proteasa), nelfinavir, nevirapina (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido), y algunas combinaciones de los mismos, pueden afectar potencialmente el metabolismo hepático. La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática cuando se administra conjuntamente con anticonceptivos.

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de este producto, o elegir otro método de anticoncepción si dichos medicamentos van a ser utilizados durante periodos prolongados de tiempo. Con fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de este producto, se comenzará el siguiente envase sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

- **Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol**

- Atorvastatina.
- Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).
- Sustancias que inhiban la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina.

- **Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales**

- Anticoagulantes orales: los anticonceptivos reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.
- Antidiabéticos orales e insulina: los anticonceptivos reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El etinilestradiol puede interferir en el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

A. Incrementarse

- Ciclosporina: la administración concomitante con anticonceptivos incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.
- β -bloqueantes: los anticonceptivos incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol, oxprenolol y propanolol pero, estadísticamente sólo es significativo para el metoprolol.
- Teofilina.
- Corticoides: prednisolona. Los anticonceptivos incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a la misma, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunarizina: se ha observado que el tratamiento concomitante de flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

B. Disminuirse

- Analgésicos: el etinilestradiol puede reducir la intensidad y duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.
- Clofibratos.
- Lamotrigina.

Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos.

Embarazo

Este producto no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con este producto, se debe suspender su administración inmediatamente. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de padecer defectos congénitos en hijos de mujeres que han empleado anticonceptivos antes de la gestación, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron anticonceptivos de forma inadvertida durante los primeros días del embarazo.

Lactancia

La lactancia puede verse influida por anticonceptivos ya que pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por tanto, generalmente no se debe recomendar su uso hasta finalizar el periodo de lactancia. Pueden ser excretados con la leche materna pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño.

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de Frecuencia:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

Clasificación órgano - sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)*	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	Muy raras (<1/10.000)
Infecciones e infestaciones		vaginitis, incluyendo candidiasis			
Trastornos del sistema inmunológico				hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios	exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en el apetito (aumento o disminución), retención de líquidos	intolerancia a la glucosa	exacerbación de la porfiria
Trastornos psiquiátricos		cambios de humor, incluyendo depresión	disminución de la libido	aumento de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		cefaleas, nerviosismo, vértigo	migraña		exacerbación de corea
Trastornos oculares				intolerancia a las lentes de contacto	neuritis óptica*, trombosis vascular retinal
Trastornos vasculares					agravamiento de varices
Trastornos gastrointestinales		náuseas, dolor abdominal	vómitos, diarrea, cólicos, hinchazón		pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular
Trastornos hepatobiliares				ictericia colestásica	colecistopatía incluyendo cálculos biliares**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	erupción cutánea, urticaria, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia	eritema nodoso, eritema multiforme	
Trastornos renales y urinarios					síndrome hemolítico urémico
alteraciones en el lugar de administración					
Exploraciones complementarias		aumento de peso	aumento de la presión arterial, cambios en los niveles lipídicos séricos,	pérdida de peso, disminución de los niveles séricos de folatos***	

(*) La neuritis óptica puede llevar a una pérdida de la visión completa o parcial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL 150/30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Fecha emisión: 14.05.2013

(**) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades vesiculares preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(***) Los niveles de folato sérico pueden verse disminuidos por la terapia con anticonceptivos orales. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de dejar de tomarlos.

Además, se han notificado los siguientes efectos adversos graves en mujeres utilizando anticonceptivos:

- Incremento del riesgo de episodios trombóticos venosos y arteriales, así como tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio, trombosis venosa y embolismo pulmonar.
- Incremento del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, herpes gestacional.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de anticonceptivos está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de anticonceptivos.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

10. INFORMACION TOXICOLOGICA.

Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en adolescentes, ligera hemorragia vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

10 BIBLIOGRAFIA.

- Desogestrel/Ethinyl Estradiol DrugPoint de Micromedex 2.0. Versión Online www.thomsonhc.com. Visita 03.04.2013
- Ficha Técnica "MICROGYNON 0,15 mg / 0,03 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - N.R.: 52612" de Monografías oficiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario, [en línea], www.aemps.gob.es [consulta 08 Abril 2013]

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL