

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MELODENE-15 0,06 mg/ 0,015 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gestodeno: 0,06 mg

Etinilestradiol: .. 0,015 mg

Para un comprimido recubierto amarillo pálido (comprimido activo).

Excipiente con efecto conocido: 38 mg de lactosa

Los comprimidos recubiertos blancos no contienen ningún principio activo (placebo).

Excipiente con efecto conocido: 38 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido activo es un comprimido amarillo pálido, redondo con caras convexas.

El comprimido placebo es un comprimido blanco, redondo con caras convexas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal oral.

La decisión de prescribir Melodene-15 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 Melodene-15 con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tomar regularmente y sin omisión, un comprimido al día a la misma hora cada día, durante 28 días consecutivos (un comprimido activo amarillo durante los primeros 24 días y un comprimido placebo blanco durante los 4 días siguientes) sin realizar intervalo libre de toma entre cada envase blíster. La hemorragia por privación habitualmente comienza en los días 2-3 después de la toma del último comprimido activo, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Melodene - 15:

- Si no se han usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior:
Tomar el primer comprimido el primer día del sangrado menstrual.

- Cambio cuando se emplea otro anticonceptivo oral combinado (AOC):

La mujer debe iniciar la toma de Melodene - 15 al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior.

- Cambio cuando se emplea un preparado que contiene sólo gestágenos (píldora de gestágenos sólos, inyección, implante):

La mujer puede cambiar en cualquier momento de la toma de la píldora de gestágenos sólos , debiendo iniciar la toma de Melodene - 15 al día siguiente. Debe iniciar la toma de Melodene - 15 el día de la retirada de un implante o, si se usa una inyección, el día en que correspondería la siguiente inyección. En todas estas situaciones, debe aconsejarse a la mujer que use adicionalmente, como medida de protección, un anticonceptivo no hormonal durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos.

- Despues de un aborto en el primer trimestre:

La mujer puede comenzar la toma de Melodene - 15 inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Despues del parto o de un aborto en el segundo trimestre:

Puesto que el periodo inmediato postparto está asociado con un incremento del riesgo de tromboembolismo, no debe emplearse AOC antes del día 21 al 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Se debe aconsejar a la mujer que use, como medida de protección adicional, un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos. Sin embargo, si ya se han mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de iniciar la toma del AOC, o debe esperarse hasta la aparición de su primer periodo menstrual.

- Para las mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Olvido de la toma de uno o más comprimidos

La eficacia anticonceptiva del preparado puede verse reducida si se olvida la toma de comprimidos amarillos y particularmente, si se olvida la toma de comprimidos durante los primeros días del comienzo del envase.

- Si la paciente se da cuenta del olvido de la toma de un comprimido amarillo **dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma**, se debe tomar el comprimido inmediatamente y continuar el tratamiento normalmente, tomando el siguiente comprimido a la hora habitual.
- Si la paciente se da cuenta del olvido de la toma de un comprimido amarillo **después de las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma**, ya no puede asegurarse la protección anticonceptiva. Debe tomarse el último comprimido olvidado inmediatamente, aunque esto implique tomar dos comprimidos el mismo día, y continuar el tratamiento hasta acabar el envase blíster empleando adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (preservativos, espermicidas, etc.) durante los 7 días siguientes. Si los 7 días durante los que se requiere la utilización de un método anticonceptivo adicional se extienden más allá de la toma del último comprimido activo del envase actual, el siguiente envase debe iniciarse el día siguiente a la toma del último comprimido activo del envase actual, y deben desecharse todos los comprimidos inactivos. Es poco probable que la usuaria presente una hemorragia por privación hasta el periodo de la toma de comprimidos inactivos del

segundo envase, pero puede presentar manchado (spotting) o hemorragia por disrupción. Si la usuaria no presenta una hemorragia por privación al final del segundo envase se debe descartar un posible embarazo antes de continuar con la toma de comprimidos.

Los errores en la toma de uno o más comprimidos blancos no tienen consecuencias, siempre que el intervalo entre el último comprimido amarillo del envase actual y el primer comprimido amarillo del siguiente envase no exceda de cuatro días.

En caso de trastornos gastrointestinales:

La aparición de trastornos digestivos intercurrentes dentro de las cuatro horas posteriores a la toma del comprimido, tales como vómitos o diarrea grave, pueden causar una pérdida transitoria de la eficacia del método, debido a la disminución de la absorción de los componentes hormonales del AOC, y tales acontecimientos deben tratarse de la misma forma que como se recomienda para el caso en el que se haya olvidado un comprimido durante menos de 12 horas. El comprimido adicional debe tomarse de un envase de reserva. Si estos episodios recurren durante varios días, debe usarse un método anticonceptivo no hormonal como protección adicional (preservativo, espermicida, etc.), hasta el comienzo del siguiente blíster.

Población pediátrica

~~Melodene 15 está indicado solo después de la menarquía.~~ No existen datos suficientes para justificar el uso de Melodene-15 en adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Melodene-15 no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Melodene-15 está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Melodene-15 no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

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

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad arterial coronaria.
- Valvulopatías.
- Alteraciones trombogénicas del ritmo cardiaco.
- 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, 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 de tromboembolismo (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
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mama.
- Carcinoma de endometrio, o presencia o sospecha de otras neoplasias dependientes de estrógenos.
- Adenomas o carcinoma hepático, o trastorno hepático activo, hasta que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Hemorragia genital sin diagnosticar.

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 Melodene-15.

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 a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Melodene-15.

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 Melodene-15 pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Melodene-15, 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.

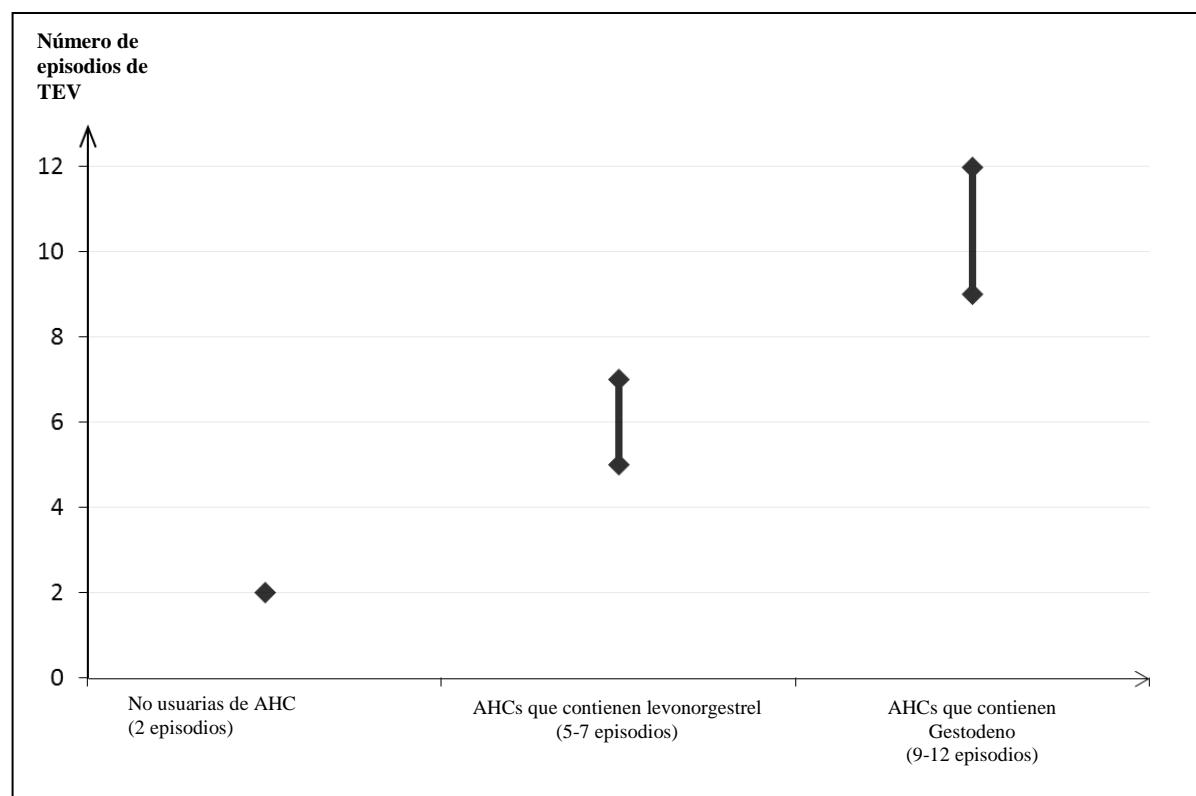
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

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

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



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

¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel.

² 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.

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).

Melodene-15 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 ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Melodene-15.
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.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal 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 disnea 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. “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos 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 a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

En ciertos estudios epidemiológicos se ha 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 las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Melodene-15 está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
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 debe ser derivada 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 en el 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.

CÁNCERES GINECOLÓGICOS

Un metaanálisis de los datos procedentes de 54 estudios internacionales, demostró un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales. Este riesgo aumentado no parece ser dependiente de la duración de uso. La influencia de factores de riesgo tales como nuliparidad o antecedentes familiares de cáncer de mama, no ha sido establecida.

Este incremento del riesgo es transitorio y desaparece 10 años después de interrumpir el tratamiento anticonceptivo oral.

Es posible que un control clínico más regular en las mujeres que toman anticonceptivos orales, con el consiguiente aumento de la probabilidad de un diagnóstico más temprano, pueda jugar un papel importante en el mayor número de cánceres de mama diagnosticados.

Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento del número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo de padecer cáncer de mama durante toda la vida. El cáncer de mama diagnosticado en mujeres que han utilizado anticonceptivos orales alguna vez tiende a estar menos avanzado clínicamente que el diagnosticado en aquellas que nunca los han utilizado.

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo. No obstante, sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible al efecto producido por los factores de confusión como el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (VPH).

Los datos publicados no ponen en peligro el uso de anticonceptivos orales, ya que los beneficios parecen superar a los riesgos potenciales.

Por otro lado, la anticoncepción oral reduce el riesgo de padecer cáncer de ovario y de endometrio.

NEOPLASIA HEPÁTICA / ENFERMEDAD HEPÁTICA

En raros casos se ha informado de la aparición de tumores de hígado benignos (p.ej. hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos) e incluso más raramente, tumores de hígado malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragia intraabdominal con riesgo vital.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación con los AOC, se ha informado que cuadros de colestasis pueden ocurrir o empeorar tanto con el embarazo como con el uso de éstos.

Se ha informado de la aparición de trastornos hepáticos y hepatobiliares con el uso de AOC. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del tratamiento con AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales.

CEFALEA

La aparición o la exacerbación de migrañas o el desarrollo de cefalea con un nuevo cuadro que es recurrente, persistente o grave requiere la interrupción del AOC y la evaluación de la causa.

HIPERTENSIÓN

Aunque de forma poco frecuente, se han comunicado aumentos de la presión sanguínea en mujeres en tratamiento con AOC.

En mujeres con hipertensión, antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión (incluidas ciertas nefropatías), es preferible el empleo de otros métodos anticonceptivos. Si en estos casos se emplean anticonceptivos orales, se recomienda una estrecha vigilancia interrumpiéndose el tratamiento si se detecta un aumento significativo de la presión arterial.

OTROS

- Deben tomarse precauciones en las mujeres con:
 - Trastornos metabólicos tales como diabetes no complicada.
 - Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). Las mujeres en tratamiento por hiperlipidemias deben ser vigiladas estrechamente si deciden usar AOC. En un pequeño número de usuarias de AOC se puede producir una hipertrigliceridemia persistente.
- En pacientes con triglicéridos elevados, los preparados que contienen estrógenos pueden asociarse a aumentos, raros pero importantes, de los triglicéridos plasmáticos que pueden originar una pancreatitis.
- Obesidad (índice de masa corporal =Peso/Altura²≥30).
- Tumores benignos de la mama y distrofia uterina (hiperplasia, miomas).
- Hiperprolactinemia con o sin galactorrea.

- También debe asegurarse una estricta vigilancia en presencia de situaciones en las que hay información sobre su aparición durante el embarazo o que empeoran con el mismo o con el uso de AOC, respectivamente, en las pacientes que presentan o que tienen antecedentes de: epilepsia, migraña, otosclerosis, asma, historia familiar de enfermedad vascular, venas varicosas, herpes gestacional, cálculos biliares, lupus eritematoso sistémico, disfunción cardiaca, renal o hepática, depresión, hipertensión, corea, síndrome hemolítico urémico.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- En los ensayos clínicos se observó amenorrea, no debida a embarazo, en el 7% de los ciclos (presentándose en el 24% de las mujeres a lo largo de la duración total de los ensayos clínicos) y el 3,6% de las mujeres experimentaron ciclos amenorréicos consecutivos. En los ensayos clínicos, sólo el 1% de las mujeres interrumpió el tratamiento a causa de la amenorrea.
- Cuando se toma Melodene - 15 de acuerdo con las instrucciones, en caso de un ciclo amenorreico, no hay razón para la interrupción o para la realización de una prueba de embarazo. Si Melodene - 15 no se emplea según las instrucciones o si la amenorrea se produce después de un largo periodo de sangrados menstruales regulares, debe descartarse el embarazo.
- Algunas mujeres pueden presentar amenorrea post-tratamiento (posiblemente anovulatoria) u oligomenorrea, sobre todo cuando existan antecedentes de la misma. Suele remitir espontáneamente. Si se mantiene, se debe estudiar la posibilidad de alteraciones hipofisarias antes de continuar con la prescripción.
- Todos los AOCs pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.
Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir un proceso maligno o embarazo. Las medidas diagnósticas posteriores pueden incluir legrado.
- Se han notificado casos de depresión durante el uso de AOC. Las usuarias de AOC con antecedentes de depresión deben ser vigiladas cuidadosamente.
- Si ha aparecido melasma/cloasma durante el embarazo, o con el uso previo de AOC, debe evitarse la exposición al sol para evitar la recurrencia del cuadro.
- La diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de los componentes hormonales del AOC (ver sección 4.2).
- 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.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Melodene-15, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar 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 Melodene-15 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre el etinilestradiol o el gestodeno y otras sustancias pueden originar una disminución o un aumento de las concentraciones plasmáticas y tisulares de etinilestradiol y gestodeno.

La disminución de la concentración sérica de etinilestradiol puede originar un aumento de la incidencia de hemorragias por disruptión y de irregularidades menstruales, así como una posible disminución de la eficacia del AOC.

Combinaciones no recomendadas:

*Inductores enzimáticos como: anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, topiramato); rifabutina; rifampicina; griseofulvina, y posiblemente Hierba de San Juan. Reducción en la eficacia anticonceptiva del preparado por aumento del metabolismo hepático durante el tratamiento y durante un ciclo después de la interrupción del tratamiento. En este caso, se debe optar preferentemente por un método anticonceptivo no hormonal.

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Por favor, consultar las correspondientes fichas técnicas para los inhibidores de proteasas VIH o VCH, y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido para recomendaciones específicas.

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como los antifúngicos azoles (p.ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), macrólidos (p.ej., claritromicina, eritromicina), verapamilo, diltiazem y zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, de la progestina o de ambos.

*Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035

mg de etinilestradiol.

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

*Modafinil: riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y durante un ciclo después de la suspensión del tratamiento.

*Flunarizina: riesgo de galactorrea debido a una mayor sensibilidad del tejido mamario a la prolactina por la acción de la flunarizina.

*La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante su administración junto con AOC.

Efectos de Melodene-15 sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej. ciclosporina) o disminuir (p.ej. lamotrigina).

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol está inhibiendo el aclaramiento de sustratos de CYP1A2 que conducen a un débil (por ejemplo, teofilina) o moderado (por ejemplo, tizanidina) aumento de su concentración plasmática.

Se deben consultar las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma concomitante para identificar interacciones potenciales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo.

En la experiencia clínica hasta la fecha, y en contraste con el dietilestilbestrol, los resultados obtenidos de numerosos estudios epidemiológicos han hecho posible descartar el riesgo de malformaciones fetales asociadas a la administración de estrógenos solos o en combinación durante los primeros meses del embarazo.

Además, los riesgos de alteraciones en la diferenciación sexual del feto (especialmente del sexo femenino) que fueron descritos relacionados con la administración en los primeros meses del embarazo de gestágenos altamente androgenomiméticos, no se pueden extrapolar a los gestágenos más modernos (como el empleado en este producto), que son notablemente menos androgenomiméticos, si es que lo son.

Por consiguiente, el descubrimiento de un embarazo en una paciente en tratamiento con una combinación de estrógenos y gestágenos no justifica un aborto.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Melodene-15 (ver sección 4.2 y 4.4)

Lactancia:

El uso de este medicamento durante la lactancia no es aconsejable, ya que en la leche materna se pueden encontrar estrógenos-progestágenos.

Durante la lactancia se debe proponer un método anticonceptivo distinto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

4.8 Reacciones adversas

Se ha notificado la aparición de las siguientes reacciones adversas en usuarias de AOC:
Para reacciones adversas graves en usuarias de AOC ver sección 4.4.

Se notificó la presencia de amenorrea en el 15% de las mujeres durante los ensayos clínicos, ver sección 4.4.

Algunos de los acontecimientos adversos que se notificaron con más frecuencia (más del 10%) durante los estudios en fase III y estudios de vigilancia postcomercialización, en mujeres que utilizan Melodene – 15 fueron: dolor de cabeza, incluyendo migrañas, y hemorragia por disrupción/manchado (spotting).

Se han notificado otras reacciones adversas durante el uso de AOCs:

	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras<br (<1="" 10.000)<="" b=""/>
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluyendo candidiasis			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Carcinoma hepatocelular y tumores hepáticos benignos (p.ej. hiperplasia nodular focal, adenoma hepático)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones graves con síntomas respiratorios y	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico

	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras<br (<1="" 10.000)<="" b=""/>
			circulatorios	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Cambios en el apetito (aumento o disminución)	Intolerancia a la glucosa	Exacerbación de la porfiria
Trastornos psiquiátricos	Cambio de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Nerviosismo, vértigo			Exacerbación de la corea
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto	Neuritis óptica, trombosis vascular retinal
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Cólicos, hinchazón		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Litiasis biliar y colestasis ¹ Trastornos hepáticos y hepatobiliares (p.ej. hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Erupción cutánea, cloasma (melasma), que puede persistir, hirsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios				Síndrome hemolítico urémico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción mamaria, dismenorrea, cambios en el			

	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)
	flujo menstrual, cambios en la secreción vaginal y ectropión			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de fluidos / edema			
Exploraciones complementarias	Cambios en el peso (aumento o disminución)	Aumento en la presión sanguínea, cambios en los niveles de lípidos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia		

¹ Los AOCs pueden empeorar una litiasis biliar o una colestasis ya existente

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, accidente cerebrovascular, 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.

4.9 Sobredosis

Los síntomas debidos a la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños pueden incluir náuseas, vómitos, tensión mamaria, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga, hemorragia por privación en mujeres. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas, código ATC G03AA10.

Combinación monofásica de estrógeno y gestágeno: Índice de Pearl no corregido: 0,24 (21.521

ciclos).

La eficacia anticonceptiva de Melodene - 15 se basa en tres mecanismos de acción complementarios:

- la ovulación es inhibida a nivel del eje hipotálamo-hipófisis,
- las secreciones cervicales se hacen impermeables a la migración de espermatozoides,
- el endometrio se hace inadecuado para la implantación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol:

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente después de la ingestión oral. Tras la administración de 15 µg, se alcanza un pico de concentraciones en plasma de 30 pg/ml tras 1-1,5 horas. El etinilestradiol sufre un efecto de primer paso extenso, que presenta una gran variación interindividual. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 45%.

Distribución

El etinilestradiol tiene un volumen aparente de distribución de 15 l/kg y la unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 98%. El etinilestradiol induce la síntesis hepática de globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG) y de globulinas fijadoras de corticoides (CBG). Durante el tratamiento con 15 µg de etinilestradiol la concentración plasmática de SHBG aumenta de 86 nmol/l a aproximadamente 200 nmol/l.

Biotransformación

El etinilestradiol se metaboliza completamente (aclaramiento plasmático metabólico de aproximadamente 10 ml/min/kg). Los metabolitos formados se excretan en la orina (40%) y en las heces (60%).

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2 así como un inhibidor basado en el mecanismo de CYP3A4/5, CYP2C8, y CYP2J2.

Eliminación

La semivida de eliminación del etinilestradiol es aproximadamente de 15 horas. El etinilestradiol no se excreta en forma inalterada en ningún grado significativo. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria a biliar de 4 : 6.

Condiciones de estado estacionario

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo del tratamiento y los niveles séricos del etinilestradiol se acumulan en un factor aproximadamente de 1,4 a 2,1.

Gestodeno:

Absorción

El gestodeno se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100%. Despues de la ingestión oral de una dosis única de 60 µg de gestodeno, se alcanza un pico de concentraciones plasmáticas de 2 ng/ml en aproximadamente 60 minutos. Las concentraciones plasmáticas dependen en gran medida de las concentraciones de SHBG.

Distribución

Tras la administración de una dosis única de 60 µg de gestodeno, el volumen aparente de distribución fue de 1,4 l/kg. Se une en un 30% a la albúmina plasmática y en un 50 – 70% se une a la SHBG.

Biotransformación

El gestodeno se metaboliza extensamente por la ruta metabólica de los esteroides. El aclaramiento metabólico es aproximadamente de 0,8 ml/min/kg tras la administración de una dosis única de 60 µg. Los metabolitos no activos que se forman se excretan en la orina (60%) y en las heces (40%).

Eliminación

La semivida aparente de eliminación del gestodeno es aproximadamente de 13 horas. La semivida se prolonga a 20 horas tras la administración concomitante con etinilestradiol.

Condiciones de estado estacionario

Después de la dosificación múltiple concomitantemente con etinilestradiol, la concentración plasmática aumenta aproximadamente en un factor de 2 a 4.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios toxicológicos sobre ambos componentes del preparado, individualmente y sobre su combinación.

Los estudios de toxicidad aguda en animales no han mostrado ninguna evidencia de riesgo de síntomas agudos después de una sobredosis accidental.

Los estudios de seguridad general con la administración repetida no han mostrado ninguna evidencia de efectos que sugieran riesgo inesperado en el ser humano.

Los estudios de carcinogenicidad a dosis repetidas y a largo plazo no han demostrado ningún potencial carcinogénico; sin embargo, es importante recordar que los esteroides sexuales pueden promover el desarrollo de tumores hormonodependientes en ciertos tejidos.

Los estudios de teratogenicidad no han indicado ningún riesgo concreto cuando se usan correctamente combinaciones de estrógeno-gestágeno; sin embargo, es esencial interrumpir el tratamiento inmediatamente si se tomaran por error durante la primera fase del embarazo.

Los estudios de mutagenicidad no han revelado ningún potencial mutagénico del etinilestradiol o el gestodeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Comprimido amarillo (activo):
- lactosa monohidrato,
- celulosa microcristalina,
- estearato de magnesio,
- polacrilina potásica,
- OPADRY amarillo YS-1-6386-G [hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), óxido de

- hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172)],
- macrogol 1450,
 - cera E (cera montana glicolada).

Comprimido blanco (placebo):

- lactosa monohidrato,
- celulosa microcristalina,
- estearato de magnesio,
- polacrilina potásica,
- OPADRY blanco Y-5-18024-A [hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio (E 171), macrogol 400],
- macrogol 1500,
- cera E (cera montana glicolada).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

34 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

24 comprimidos amarillos y 4 comprimidos blancos en blíster (PVC/Aluminio)

Estuches conteniendo 1 x 28, 3 x 28 y 6 x 28.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se necesitan instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 - 5
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEM: 63.176

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

Fecha de la primera autorización: 12/junio/2000
Fecha de la última renovación: 14/junio/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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