

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,1 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 89,38 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son redondos de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: vía oral.

Cómo tomar Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg

Los comprimidos se deben tomar por vía oral en el orden que se indica en el envase tipo blíster, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario. Se debe tomar un comprimido cada día durante 21 días consecutivos. Cada envase sucesivo se empezará a usar después de un intervalo sin toma de comprimidos de 7 días, durante el cual suele producirse hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de tomar el último comprimido y puede no terminar hasta que se empieza el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg

- No ha utilizado un anticonceptivo hormonal previamente [en el mes anterior]
La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (= el primer día de su sangrado menstrual).
Se permite comenzar en los días 2-5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar un método de barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.
- Cambio de otro anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)
El uso de los comprimidos de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comienza, preferiblemente, al día siguiente de tomar el último comprimido activo del AOC previo (o después de retirar el anillo o el parche), pero, como muy tarde, al día siguiente de una pausa habitual sin comprimidos (sin anillo o sin parche) o del último comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal previo.
- Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (píldora oral, inyección, implante) o sistema intrauterino (SIU)

La mujer puede cambiar a los comprimidos de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg cualquier día de la toma de la minipíldora (en caso de un implante o de un SIU, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable, en el momento en que correspondería la siguiente inyección) pero se aconsejaría en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre

Los comprimidos pueden empezar a usarse inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva.

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

En caso de lactancia, ver sección 4.6.

El uso de los comprimidos comienza entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos. Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, debe descartarse que se haya producido un embarazo antes de comenzar a usar de nuevo el AOC, o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

Olvido de comprimidos

Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg contiene una dosis muy baja de ambas hormonas, y, en consecuencia, el margen de la eficacia anticonceptiva es pequeña, si se olvida un comprimido.

Si se retrasa menos de 12 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde e ingerir los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 12 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días consecutivos
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo–hipófisis–ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

- *Semana 1*

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

- *Semana 2*

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Si la mujer no toma correctamente los comprimidos o si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le aconsejará que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- *Semana 3*

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del período de 7 días de descanso sin comprimidos.

No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer

comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez.
Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente después de finalizar el envase actual, es decir, sin dejar un intervalo entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final de la toma de los comprimidos del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia por privación en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del envase actual. A continuación, debe seguir un período de descanso sin comprimidos de 7 días, incluidos los días en que olvidó los comprimidos, y continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer período normal de descanso sin comprimidos se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de vómitos o diarrea importante, la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deberán adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

Si aparecen vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido, se deberá tomar un nuevo comprimido en cuanto sea posible. Si no han transcurrido más de 12 horas, la mujer deberá seguir el consejo para comprimidos olvidados. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar el primer día de un periodo o cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, se deberá comenzar un nuevo envase inmediatamente después de terminar el envase actual, sin hacer una pausa. Los periodos se pueden retrasar tanto como se desee, pero no más tarde del final del segundo envase. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Posteriormente, se reanuda la toma habitual de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos después de la pausa habitual de 7 días sin comprimidos.

Si la mujer desea cambiar la fecha de inicio de su periodo a otro día de la semana, puede acortar la siguiente pausa sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más breve sea la pausa, mayor es el riesgo de que no haya hemorragia por privación y que aparezca una hemorragia intercurrente o manchado con el segundo envase (igual que sucede cuando se retrasa un periodo).

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben usarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se indican a continuación. El producto debe interrumpirse inmediatamente si apareciera cualquiera de las afecciones por primera vez durante el uso de AOC.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p.ej., infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p.ej., angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Presencia de factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión grave
 - Dislipoproteinemia grave
- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, como la resistencia a la PCA, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S,

hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Pancreatitis o antecedentes de esta afección, si se asocia a hipertrigliceridemia importante.
- Hepatopatía grave, actual o pasada, siempre que no se haya normalizado la función hepática.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos dependientes de esteroides sexuales, sospechados o confirmados (p.ej., de órganos genitales o mamas).
- Hemorragia vaginal de causa no diagnosticada.
- Amenorrea de causa desconocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos levonorgestrel, etinilestradiol o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

En presencia de cualquiera de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, es necesario sopesar los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos de cada caso, y se comentará la situación con la mujer antes de decidir si se comienza su uso. La mujer deberá consultar con su médico en caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de esas afecciones o factores de riesgo. El médico decidirá entonces si se suspende el uso del medicamento.

- Trastornos vasculares

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con contenido bajo de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) varía de 20 a 40 casos por 100.000 mujeres-año, pero esta estimación del riesgo varía según el contenido de progestágeno. En comparación, esta incidencia es de 5-10 casos por 100.000 mujeres-año en las no usuarias. El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado comporta un aumento de riesgo de tromboembolia venosa (TEV) comparado con la ausencia de uso.

El aumento de riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso del anticonceptivo oral combinado. Este aumento de riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado al embarazo, que se estima en 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1%-2% de los casos.

El riesgo global absoluto (incidencia) de TEV con los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel con 30 µg de etinilestradiol es aproximadamente de 20 casos por 100.000 mujeres-año de uso.

En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los AO combinados con el aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio o ictus.

En casos muy raros, se ha descrito trombosis de otros vasos sanguíneos, p. ej., venas o arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de la píldora anticonceptiva. No hay consenso sobre si la aparición de esos episodios está relacionada con los anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de episodios de trombosis o tromboembolia venosa o arterial, o de accidente cerebrovascular pueden ser:

- Dolor y/o tumefacción inusual y unilateral en extremidades anteriores
- Dolor torácico intenso repentino, irradiado o no hacia el brazo izquierdo

- Disnea súbita
- Inicio súbito de tos
- Cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada
- Primera aparición o empeoramiento de una migraña
- Pérdida repentina de la visión, parcial o completa
- Diplopía
- Habla confusa o afasi
- Vértigo
- Colapso con o sin convulsión focal
- Debilidad o entumecimiento muy intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo
- Trastornos motores
- Abdomen “agudo”

La aparición de uno o más de esos síntomas puede ser motivo de la interrupción inmediata de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC aumenta con:

- La edad
- Antecedentes familiares (tromboembolia venosa incluso en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha predisposición hereditaria, se derivará a la paciente al especialista para pedir consejo antes de decidir el uso de cualquier AOC.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de las piernas o un traumatismo grave. En esas situaciones, se aconseja interrumpir el uso de los AOC (en caso de cirugía mayor programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no se reiniciará hasta dos semanas después de recuperar la movilización completa. Se debe considerar el tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido el anticonceptivo con antelación.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²)
- No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarias de AOC aumenta con:

- La edad
- Tabaquismo (se recomendará encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión
- Migrañas, en especial migrañas con síntomas neurológicos focales
- Valvulopatías cardíacas
- Fibrilación auricular

La presencia de un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial, respectivamente, también constituye una contraindicación. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. Específicamente, se informará a las usuarias de AOC que consulten con su médico si aprecian síntomas de una posible trombosis. El AOC se interrumpirá en caso de sospecha o confirmación de trombosis. Se iniciará un método anticonceptivo alternativo adecuado debido a la capacidad teratogénica del tratamiento anticoagulante (cumarínico).

Asimismo, se tendrá en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver Sección 4.6).

Otros problemas médicos que se han asociado a acontecimientos adversos vasculares son diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico y enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

El aumento de la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que podría ser un pródromo de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo de interrupción inmediata del AOC.

Tumores

Se ha descrito el aumento de riesgo de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de AOC en algunos estudios epidemiológicos, pero la controversia continúa sobre el grado en que este dato sea atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos se demostró un pequeño incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres usuarias de AOC actualmente. Ese exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años siguientes a la interrupción del uso de AOC. Al ser el cáncer de mama una entidad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En casos raros se han descrito tumores benignos y aún más raramente, malignos, de hígado en las usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otros trastornos

Las mujeres que tienen hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, tienen un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se ha descrito un pequeño incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, los incrementos clínicamente relevantes son raros. Sólo en esos casos raros está justificado retirar inmediatamente los AOC. No se ha establecido la relación sistemática entre AOC e hipertensión clínica. Los AOC se deben retirar si, mientras se usan AOC en el marco de una hipertensión previa, se observan valores de presión arterial constantemente elevados o un incremento significativo de la presión arterial que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo. Cuando se considere apropiado, se puede reiniciar el uso de AOC si se pueden conseguir valores de normotensión con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha descrito la aparición o deterioro de las siguientes afecciones durante el embarazo y durante el uso de AOC, pero las evidencias de una asociación con los AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito en relación con colestasis, litiasis biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, estado de ánimo depresivo.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión de los AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica o prurito inducido por colestasis que hayan aparecido previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales obliga a interrumpir los AOC.

Aunque los AOC pueden afectar a la resistencia periférica de la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay indicios de que sea necesario alterar el régimen de tratamiento en mujeres diabéticas que usen AOC en dosis bajas. No obstante, es necesario el seguimiento de las mujeres diabéticas, en particular en la primera etapa de utilización de los AOC.

Durante el uso de anticonceptivos orales combinados se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AOC.

En las mujeres que tienen angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

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 usar este medicamento.

Exploración o consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg se debe obtener la historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar el embarazo. Es necesario medir la presión arterial y realizar una exploración física, dirigida por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4.). Se pedirá a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga las instrucciones que allí se dan. La frecuencia y naturaleza de las exploraciones se basará en las normas prácticas establecidas y se adaptarán a cada mujer.

Se comentará con las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC se puede reducir en caso de olvido de comprimidos, vómitos o diarrea, o de medicación concomitante.

Reducción del control del ciclo

Con los AOC puede producirse sangrado irregular (hemorragia intercurrente o manchado), en especial durante los primeros meses de uso. Por tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen después de ciclos previamente regulares, habrá que valorar una causa no hormonal y se adoptarán las medidas diagnósticas oportunas para excluir un proceso maligno o la gestación. Entre ellos, se incluye el legrado.

En algunas mujeres, la hemorragia por privación no aparece durante el intervalo sin comprimidos. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones que se describen en la Sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. No obstante, si el AOC no se ha tomado según las instrucciones antes de la primera ausencia de la hemorragia por privación o si faltan dos hemorragias por privación, es necesario descartar el embarazo antes de continuar usando los AOC.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones

Las interacciones entre AOC y otros fármacos pueden deteriorar la eficacia anticonceptiva y/o provocar hemorragia intercurrente.

Reducción de la absorción: Los fármacos que incrementan la motilidad gastrointestinal, como metoclopramida, reducen la absorción de las hormonas.

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas, lo que aumenta el aclaramiento de las hormonas sexuales. Esos fármacos son derivados de la hidantoína (como la fenitoína), barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, posiblemente, también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir o griseofulvina. No deben tomarse hierbas medicinales que contengan hipérico junto con Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, ya que se podría perder la eficacia anticonceptiva. Se han descrito hemorragias intercurrentes y embarazos no deseados. El efecto inductor enzimático del hipérico puede persistir al menos durante 2 semanas después de interrumpir su administración.

Circulación enterohepática: Según algunas publicaciones, la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran al mismo tiempo algunos antibióticos (como penicilinas o tetraciclinas), lo que puede reducir la concentración sérica de etinilestradiol.

Las mujeres que reciban tratamiento con cualquiera de esos fármacos deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AOC. En caso de fármacos inductores de las enzimas hepáticas, el método de barrera debe usarse durante todo el tratamiento concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción. Las mujeres que reciban antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deberán usar un método de barrera mientras usen los antibióticos y hasta 7 días después de su interrupción. Si el tratamiento continúa después de terminar los comprimidos del envase del AOC, se debe comenzar el siguiente envase de AOC inmediatamente después del anterior, sin el intervalo habitual sin comprimidos.

Los anticonceptivos orales interfieren con el metabolismo de otros fármacos. Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de AOC. Los AOC inducen el metabolismo de lamotrigina, con lo que las concentraciones plasmáticas de este fármaco serán subterapéuticas.

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por tanto, las mujeres que tomen Levonorgestrel/Etinilestradiol deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Levonorgestrel/Etinilestradiol puede reiniciarse dos semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Pruebas analíticas

El uso de esteroides anticonceptivos influye en el resultado de algunos análisis, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, concentraciones plasmáticas de las

proteínas (transportadoras) (como la globulina de unión a corticoesteroides y fracciones lipídicas o lipoproteicas), parámetros del metabolismo de los carbohidratos en sangre y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, esos cambios se mantienen dentro del intervalo normal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg no está indicado en el embarazo.

Si la mujer se queda embarazada mientras usa Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

No obstante, en la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha podido demostrar un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban píldoras anticonceptivas antes del embarazo, ni efectos teratógenos con la ingestión no intencionada de las píldoras anticonceptivas al comienzo de la gestación.

Lactancia

Las píldoras anticonceptivas pueden influir en la lactancia, disminuyendo la cantidad de leche y cambiando su composición. Por tanto, no se recomienda usar anticonceptivos orales combinados hasta que la madre haya terminado de dar el pecho a su hijo. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. Esas cantidades pueden afectar al recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente descrita en las usuarias de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg es la cefalea (17%-24% de las mujeres).

Se han descrito otros acontecimientos adversos en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, incluidos Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg, como son:

Órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	(> 1/100)	(> 1/1000 y < 1/100)	(>1/10.000 y < 1/1000)
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Pérdida de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo deprimido, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, dolor de mamas	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción mamaria, flujo vaginal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme

Los siguientes acontecimientos adversos graves han sido descritos en mujeres que usan AOC, y se comentan en la sección 4.4:

- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestásica;
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

La frecuencia del diagnóstico del cáncer de mama está ligeramente aumentada entre las usuarias de AO. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global del cáncer de mama. Para más información, ver las secciones 4.3 y 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, website: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han publicado casos de acontecimientos adversos graves por sobredosis. Los síntomas que puede causar la sobredosis son náuseas, vómitos y, en niñas jóvenes, una pequeña hemorragia vaginal. No hay antídoto, y el tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.
Código ATC: G03AA07.

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de varios factores. Los más importantes de esos factores son la inhibición de la ovulación y los cambios en *el moco cervical*.

Se han realizado estudios clínicos con 2498 mujeres de 18-40 años. El índice de Pearl global calculado a partir de esos estudios fue de 0,69 (intervalo de confianza del 95%: 0,30-1,36) basado en 15.026 ciclos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe con rapidez y completamente. Las concentraciones séricas máximas de alrededor de 50 pg/ml se alcanzan en torno a 1-2 horas después de tomar un comprimido de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg. Durante la absorción y el metabolismo hepático de primer paso, el etinilestradiol se metaboliza ampliamente con una biodisponibilidad oral media de en torno al 45% (variación interindividual en torno al 20%-65%).

Distribución

El etinilestradiol se une en un gran porcentaje (aproximadamente del 98%) pero inespecíficamente a la albúmina sérica, e induce un incremento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónido o sulfato en suero. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones de etinilestradiol en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de en torno a 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.

El etinilestradiol no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar de 4:6 y su semivida es de 1 día, aproximadamente.

Condiciones en equilibrio

La concentración de etinilestradiol en suero aumenta alrededor de dos veces después del uso continuado de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos. Debido a la semivida variable de la fase terminal del aclaramiento sérico y a la administración diaria, las condiciones en equilibrio se alcanzan aproximadamente en una semana.

Levonorgestrel

Absorción

Después de la administración oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de 2,3 ng/ml se alcanzan en torno a 1,3 horas después de tomar un comprimido de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg. La biodisponibilidad es cercana al 100%.

Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco está presente como esteroide libre, aproximadamente el 65% se une específicamente a la SHBG y el 35% se une de forma inespecífica a la albúmina. El incremento de la concentración de SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la distribución relativa de levonorgestrel entre las distintas fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un incremento de la fracción unida a la SHBG y el descenso de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de levonorgestrel es de 129 l después de una sola dosis.

Metabolismo

Levonorgestrel se metaboliza por completo siguiendo las vías habituales del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 1,0 ml/min/kg, aproximadamente

Eliminación

Las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida aproximada de 25 horas. Levonorgestrel no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar (heces) cercano a 1:1. La semivida de la excreción de los metabolitos es de 1 día.

Estado de equilibrio

Durante el uso continuado de Levonorgestrel/Etinilestradiol STADA 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, las concentraciones séricas de levonorgestrel aumentan alrededor de tres veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel depende de las concentraciones de SHBG en suero, que aumentan 1,5-1,6 veces durante el uso de estradiol. Por tanto, la tasa de aclaramiento del suero y el volumen de distribución se reducen ligeramente en el estado de equilibrio (0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción) no han demostrado otros efectos aparte de los que se pueden explicar por el perfil hormonal conocido del etinilestradiol y el levonorgestrel.

No obstante, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de estrógenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Povidona K -30 (E1201)
Estearato de magnesio (E572)
Opadry II rosa:
Alcohol polivinílico
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol 3350
Laca de aluminio roja (E129)

Lecitina (E322)
Óxido de hierro rojo (E172)
Laca de aluminio azul (E1329)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de lámina de aluminio rompible a presión y película de PVC/PVDC.

Se comercializa en cajas de 1, 3 y 6 envases (blísters), cada uno de los cuales contiene 21 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

septiembre 2022