

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levobel Diario 0,10 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Comprimidos rosas (comprimidos activos)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,10 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 89,38 mg de lactosa y soja.

El recubrimiento de los comprimidos contiene rojo allura AC (E129), carmín índigo (E132) y lecitina de soja.

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

#### **Comprimidos blancos (comprimidos placebo)**

Los comprimidos no contienen principios activos.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 89,50 mg de lactosa.

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

#### **Composición cualitativa y cuantitativa**

#### Excipiente(s) con efecto conocido

.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos activos son rosas y redondeados con un diámetro de 5,7 mm.

Los comprimidos de placebo son blancos y redondeados con un diámetro de 5,7 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

#### **Cómo tomar Levobel Diario**

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster. La toma de comprimidos es continua. Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente

de terminar el último comprimido del envase anterior. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2–3 días después de empezar a tomar los comprimidos placebo y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase.

### **Cómo iniciar la toma de Levobel Diario**

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

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la 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 un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Levobel Diario preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) del AOC que estaba tomando previamente, pero a más tardar al día siguiente de finalizar el periodo de descanso o la toma de los comprimidos placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Levobel Diario preferentemente el día de su extracción, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

- Cambio a partir de un método solo a base de progestágenos (comprimidos, inyección o implante de progestágenos solos) o de un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI)

La mujer puede sustituir cualquier día la toma del comprimido de progestágenos solos (si se trata de un implante o un SLI, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos, se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto en el segundo-tercer trimestre

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe recomendar a la mujer que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien esperar hasta su primer periodo menstrual.

### **Procedimiento a seguir si olvida la toma de algún comprimido**

Los 7 últimos comprimidos del blíster son comprimidos placebo. Por tanto, el olvido de la toma de estos comprimidos, no tiene consecuencias sobre el efecto de Levobel Diario. No obstante, éstos deben ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos placebo. Las siguientes advertencias se refieren sólo al olvido de comprimidos activos (los primeros 21 comprimidos del blíster).

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 y debe seguir tomando 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.
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:

• *Día 1-7*

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 ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la mujer del intervalo de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

• *Día 8-14*

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 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. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante 7 días.

• *Día 15-21*

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del periodo de la fase de placebo. 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 debe aconsejar a la mujer 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 a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) deben ser desechados. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente. Es improbable que la mujer presente hemorragia por privación hasta finalizar la toma de los comprimidos activos del segundo envase, pero puede presentar manchado (spotting) o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos activos del envase actual. A continuación, debe tomar los comprimidos de la última fila (comprimidos placebo) durante 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 la fase de placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

### **Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de alteraciones gastrointestinales graves la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3–4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se deben seguir las recomendaciones indicadas en la sección 4.2 “Procedimiento a seguir si olvida la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase.

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes o recurrentes, se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales e informar al médico.

### **Cómo cambiar o retrasar el periodo**

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con el siguiente envase de Levobel Diario sin tomar los comprimidos placebo del envase actual. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta que se terminen los comprimidos activos del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar

hemorragia intermenstrual o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de Levobel Diario se reanuda tras la fase de comprimidos placebo.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo de comprimidos placebo 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 intermenstrual y manchado (spotting) durante la toma del siguiente envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

### ***Poblaciones especiales***

#### *Población pediátrica*

Levobel Diario sólo está indicado después de la menarquia.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No procede. Levobel Diario está contraindicado después de la menopausia.

#### *Alteración de la función hepática*

Levobel Diario está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

#### *Alteración de la función renal*

Levobel Diario no se ha estudiado específicamente en pacientes con alteración de la función renal. No hay datos disponibles que sugieran un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

### **Forma de administración**

Vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- 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 del mismo (p.ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p.ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p.ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de algún factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares.
    - hipertensión severa

- dislipoproteinemia intensa
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Antecedentes de migrañas con síntomas neuronales focales.
- Hipersensibilidad a los principios activos, a la soja, a los colorantes azóicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionarán a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Levobel Diario.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Levobel Diario.

##### **Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**

Los estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un mayor riesgo de padecer enfermedades tromboticas arteriales y venosas y enfermedades tromboembólicas tales como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y de accidentes cerebrovasculares. Estos acontecimientos raramente suceden.

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. La decisión de utilizar Levobel Diario se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Levobel Diario, 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.**

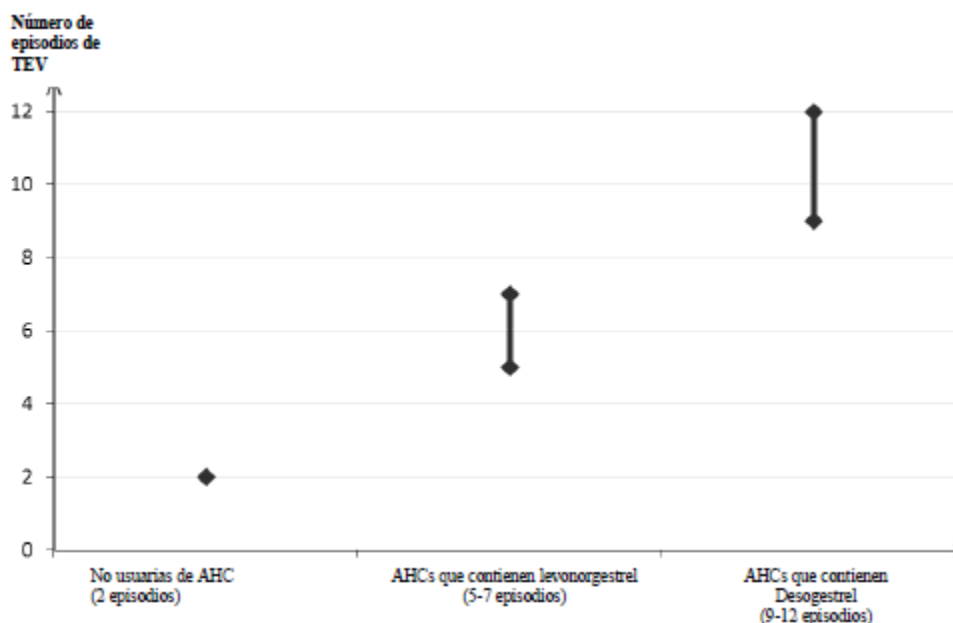
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo 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) 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).

Levobel Diario 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).

#### Factores de riesgo de TEV

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

Factor de riesgo	Comentario
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 debe ser derivada 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 intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, 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 confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

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

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

### Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

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

### Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla).

Levobel Diario está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

### Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer 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 toráx, 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 cardiacos acelerados o irregulares.



Los episodios tromboembólicos arteriales pueden poner en peligro la vida o tener un desenlace fatal.

El potencial de un mayor riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. No se debe prescribir un AOC en caso de que la evaluación riesgo-beneficio sea negativa (ver sección 4.3).

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la proteína C activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina - III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una afección puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado a los AOC de dosis baja (< 0,05 mg de etinilestradiol).

### 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 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 aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están tomando actualmente AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres que toman AOC o que los han tomado recientemente es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan datos sobre las causas.

El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

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 potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de que un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor abdominal superior intenso, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

### Otras afecciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. La discontinuación inmediata del uso de AOC sólo está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC en pacientes con hipertensión preexistente se observan valores constantemente elevados de la presión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, puede reanudarse la toma de AOC si se considera apropiado.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero los datos relativos a su asociación con los AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome

hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis, depresión.

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

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o un prurito asociado a colestasis que se hayan manifestado por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión de los AOC.

Aunque los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario alterar la pauta terapéutica en diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante el uso de AOC se ha notificado empeoramiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras están tomando 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.

#### Información sobre excipientes.

Este medicamento contiene soja.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene los colorante azóicos rojo allura AC (E129) y carmín índigo (E132) que pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

#### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con levonorgestrel/etinilestradiol, 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 levonorgestrel/etinilestradiol 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 que allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

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

#### **Disminución de la eficacia**

La eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej. en caso de olvido de la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2) o uso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

### **Reducción del control de los ciclos**

Durante el empleo de cualquier AOC se puede producir sangrado intermenstrual (manchado o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la valoración 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 previos regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante la fase de comprimidos de placebo. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas indicaciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando el AOC.

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

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

#### **Efectos de otros medicamentos sobre Levobel Diario**

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, lo que puede producir hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción.

#### **Acción**

La inducción enzimática ya se puede observar a los pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

#### **Tratamiento a corto plazo**

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben usar temporalmente un método anticonceptivo de barrera adicional al AOC. El método de barrera se debe usar durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante y durante los 28 días posteriores al cese del tratamiento. Si el tratamiento continúa cuando se ha llegado al final del envase del AOC, se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase de AOC, descartando los comprimidos de placebo.

#### **Tratamiento a largo plazo**

Se recomienda a las mujeres en tratamiento a largo plazo con sustancias activas inductoras enzimáticas la utilización de otro método anticonceptivo no-hormonal fiable.

Se han comunicado las siguientes interacciones a través de la literatura médica:

#### *Medicamentos que aumentan el aclaramiento de AOCs (disminuyen la eficacia de los ACOs por inducción enzimática)*

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidona, rifampicina y medicación para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

#### *Medicamentos con efecto variable sobre el aclaramiento de AOCs*

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones de inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debe de consultar la información de prescripción de medicaciones VIH/VHC concomitantes para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, la paciente en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

#### *Medicamentos que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos)*

Se desconoce la relevancia clínica de las potenciales interacciones con inhibidores enzimáticos.

La administración concomitante de inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno, progestágeno o de ambos.

En un estudio con múltiples dosis de la combinación drospirenona (3 mg/día)/etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración conjunta del inhibidor fuerte del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días, aumentó el  $AUC_{(0-24\text{ h})}$  de drospirenona y etinilestradiol 2,7 veces y 1,4 veces, respectivamente.

Se ha observado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan la concentración plasmática de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente cuando se administra concomitantemente con un anticonceptivo oral combinado que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática cuando se administra conjuntamente con AOCs.

#### **Efectos de Levobel Diario sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

*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. En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no produjo ningún aumento o sólo produjo un aumento débil de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4 (p. ej., midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 pueden aumentar débilmente (p. ej., teofilina) o moderadamente (p. ej., melatonina y tizanidina).

#### **Interacciones farmacodinámicas**

Durante los ensayos clínicos en pacientes con infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) tratados con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad, siendo más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos con etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secciones 4.3 y 4.5).

Por tanto, las mujeres que tomen Levobel Diario deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos. Levobel Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos medicamentos.

#### **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Levobel Diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Levobel Diario, debe suspenderse su administración inmediatamente. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que han utilizado AOC antes de la gestación, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

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

##### Lactancia

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

##### Embarazo

##### Lactancia

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarias de AOC.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, depresión, cambios de humor, dolor mamario, sensibilidad mamaria. Ocurren en  $\geq 1\%$  de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo arterial y venoso.

##### Tabla de reacciones adversas

Los efectos adversos que se han notificado en usuarios de AOC pero cuya asociación no se ha confirmado ni refutado son\*:

<b>Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Poco frecuentes</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Raras</b> ( $\geq 10.000$ a $< 1/1.000$ )	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto	

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 10.000$ a $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Pérdida de peso	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos		
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Migraña		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios de humor	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Tensión mamaria, dolor mamario	Hipertrofia mamaria	Secreción mamaria, secreción vaginal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo arterial (TEA) Tromboembolismo venoso (TEV)**	

\* Se indica el término más apropiado de MedDRA (versión 12.0) para describir una determinada reacción adversa. No se enumeran los sinónimos o las afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

\*\* Frecuencia estimada, a partir de estudios epidemiológicos que abarcan un grupo de anticonceptivos orales combinados.

- Los “eventos tromboembólicos venosos y arteriales” resumen las siguientes entidades médicas: Oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/Infarto de miocardio/Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

#### 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.

A continuación, se listan las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas, que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos orales combinados (ver también sección 4.3 y 4.4).

#### *Tumores*

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo en

relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.

- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

#### *Otras alteraciones*

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOCs)
- Hipertensión
- Aparición o agravamiento de alteraciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con otosclerosis
- Alteraciones de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma.

#### Interacciones

Las interacciones entre anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden dar lugar a hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción (ver sección 4.5).

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal, hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas, incluso antes de su menarquia, si toman accidentalmente este medicamento. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas, código ATC: G03AA07.

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de diversos factores; los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

Los anticonceptivos orales combinados, cuando se toman correctamente, tienen un índice de error de aproximadamente el 1% por año. El índice de error puede aumentar si se olvidan comprimidos o se toman incorrectamente.

Se han realizado ensayos clínicos en 2.498 mujeres de entre 18 y 40 años. El índice de Pearl global calculado a partir de estos ensayos 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

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y complementamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 50 pg/ml entre 1-2 horas. Durante la absorción y primer paso metabólico hepático, etinilestradiol es ampliamente metabolizado, 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

#### Biotransformación

Etinilestradiol sufre una conjugación pre-sistémica 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 estos 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 excrección de los metabolitos es de 1 día.

#### Estado estacionario

Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol aumentan ligeramente tras la administración oral diaria de este medicamento. 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.

### **Levonorgestrel**

#### Absorción

Levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de 2,3 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1,3 horas después de una administración única. La biodisponibilidad de levonorgestrel tras la administración oral es casi completa.

#### Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco están presentes como esteroide libre, aproximadamente el 65% se fija específicamente a la SHBG y aproximadamente el 34% se fija de manera no específica a la albúmina. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol influye en la proporción de levonorgestrel fijado a proteínas plasmáticas, produciendo un aumento en la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente de levonorgestrel es de aproximadamente 129 l.

#### Biotransformación

Levonorgestrel se metaboliza de forma extensa. Los principales metabolitos en plasma son las formas no conjugadas y conjugadas del 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel. Según estudios *in vivo* e *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo de levonorgestrel. La tasa de aclaramiento plasmático es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg.



### Eliminación

Los niveles plasmáticos de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 25 horas.

Levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en una proporción aproximada de 1:1. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

### Estado estacionario

Tras la ingestión diaria los niveles plasmáticos se incrementan en aproximadamente tres 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 de 1,5 a 1,6 veces cuando se administra de forma conjunta con etinilestradiol. En estado estacionario, la tasa de aclaramiento y el volumen de distribución se reducen ligeramente a 0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l, respectivamente.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos convencionales a dosis repetidas (toxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción) no revelaron riesgos especiales en humanos.

No obstante, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Comprimidos activos (comprimidos rosas)

Lactosa

Povidona K-30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

Opadry II rosa:

Alcohol polivinílico

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 3350

Rojo allura AC (E129)

Lecitina de soja (E322)

Óxido de hierro rojo (E172)

Carmín índigo (E132)

Comprimidos placebo (comprimidos blancos)

Lactosa

Povidona K-30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

Opadry II blanco:

Alcohol polivinílico

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 3350

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres con lámina de aluminio de apertura mediante presión y película de PVC/PVDC.

Los tamaños de envase disponibles son de 1, 3 y 6 blísteres, cada uno contiene 21 comprimidos activos (rosas) + 7 comprimidos placebo (blancos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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**

Laboratorios Effik, S.A.  
C/ San Rafael , 3  
28108 Alcobendas, Madrid  
España

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

76355

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

Fecha de la primera autorización: 19/diciembre/2012

Fecha de la última renovación: 28/marzo 2019

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

Abril 2023

La información 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>).