

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto rosa contiene 0,1 miligramos de levonorgestrel y 0,02 miligramos de etinilestradiol.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 66,94 mg de lactosa monohidrato.

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa también contiene comprimidos recubiertos blancos de placebo.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de placebo contiene 67,06 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Activo

El comprimido activo, de color rosa, es cilíndrico, biconvexo y con un diámetro aproximado de 6 mm.

Placebo

El comprimido de placebo, de color blanco, es cilíndrico, biconvexo y con un diámetro aproximado de 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cómo tomar Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario y en el orden que se indica en el blíster.

Los comprimidos se toman durante 28 días consecutivos. Cada blíster sucesivo, se comenzará a usar el día siguiente de terminar el último comprimido del blíster anterior. Suele aparecer una hemorragia por privación. La hemorragia por privación normalmente comienza 2-3 días después de tomar el último comprimido de placebo y es posible que no termine hasta que se empiece el siguiente blíster.

Cómo se debe empezar a tomar Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (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). Se permite comenzar entre los días 2-5, pero, en este caso, se recomienda un método barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinco preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo del AOC previo, pero como muy tarde al día siguiente de la pausa habitual sin tomar comprimidos o del último comprimido de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinco preferiblemente el día de la retirada y como muy tarde, el día que corresponde a la siguiente aplicación.

Cambio a partir de un método que contiene solo progestágenos (píldora oral, inyección, implante) o de un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI)

La mujer puede sustituir la píldora oral cualquier día (si se trata de un implante o un SLI, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre.

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe recomendar a la mujer el comienzo del uso de comprimidos entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, debe aconsejarse que adicionalmente utilice un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de comprimidos. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su siguiente período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Los comprimidos de la última fila del blíster son comprimidos de placebo. Si la mujer olvida algún comprimido de placebo el efecto de Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinco no se verá afectado. No obstante, el comprimido olvidado debe ser desechado para evitar prolongar la fase de toma de comprimidos de placebo.

Las siguientes recomendaciones se refieren sólo al olvido de comprimidos activos (los primeros 21 comprimidos):

Si la mujer 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 recubierto tan pronto como se acuerde y debe tomar 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 interrumpir 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 aconsejar 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 siguientes 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 al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén de la fase de toma de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- *Semana 2*

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si eso significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes 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 no ha tomado correctamente los comprimidos o se ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

- *Semana 3*

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de toma de comprimidos de placebo de 7 días. No obstante, esa menor protección anticonceptiva, se puede prevenir si se ajusta la posología. 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 que use todos los comprimidos activos. Debe desechar los 7 comprimidos de la última fila (placebo). Se debe comenzar el siguiente blíster inmediatamente. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo blíster, pero puede presentar manchado (spotting) o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del blíster actual. Entonces debe tomar los comprimidos de la última fila del blíster (comprimidos de placebo) durante 7 días como máximo, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación, en el intervalo de toma de comprimidos placebo normal, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

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

Si se producen vómitos o diarrea grave en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, la mujer deberá seguir el consejo para comprimidos olvidados.

En el caso de que persistan estos trastornos gastrointestinales, deben tomar medidas anticonceptivas adicionales y su médico debe de ser informado.

Cómo cambiar o retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la mujer deberá continuar con el siguiente blíster de Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa sin tomar los comprimidos de placebo del blíster actual. Los periodos se pueden retrasar tanto como deseen pero no más tarde del final de los comprimidos del segundo blíster. Durante este tiempo la mujer puede experimentar hemorragia intermenstrual o manchado. Posteriormente, la toma regular de Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa se reanuda tras el intervalo habitual de 7 días de intervalo de placebo.

Si la mujer desea cambiar su periodo a un día de la semana diferente al que está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo de toma de comprimidos de placebo tantos días como lo 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 durante la toma del segundo blíster (igual que cuando se retrasa un periodo).

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben emplear en presencia de cualquiera de las afecciones que se indican a continuación. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si apareciese cualquiera de las afecciones por primera vez durante el uso de AOC.

- Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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 uno o más factores de riesgo grave o múltiple de trombosis arterial o venosa puede constituir una contraindicación. (ver sección 4.4).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con factores vasculares.
- 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).
- Procesos malignos dependientes de los esteroides sexuales, sospechados o confirmados (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 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 debe consultar a su médico si algunas de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agravan o aparece por primera vez. El médico decidirá entonces si se debe suspender el uso del medicamento.

- Trastornos vasculares

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV(Tromboembolismo venoso) en usuarias de anticonceptivos orales de baja dosis de estrógenos (<0,05 mg de etinilestradiol), oscila entre 20 casos por 100.000 mujer-años (para AOCs conteniendo levonorgestrel) y 40 casos por 100.000 mujer-años (para AOCs conteniendo desogestrel/ gestodeno). En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años. El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado lleva asociado un aumento del riesgo TEV comparado con la ausencia de uso.

El aumento del 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. El TEV tiene un desenlace fatal en el 1-2% de los casos.

El riesgo global absoluto (incidencia) de TEV con los anticonceptivos que contienen levonorgestrel con 0,03 mg 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 anticonceptivos orales combinados con el aumento del infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular.

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 el uso anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de episodios de trombosis o tromboembolismo arterial o venoso, o de un accidente cerebrovascular, pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación inusual y unilateral en extremidades inferiores
- Dolor torácico intenso repentino, irradiado o no al brazo izquierdo
- Disnea súbita
- Inicios súbitos de tos
- Cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada
- Primera aparición o empeoramiento de una migraña
- Pérdida repentina de visión, parcial o completa
- Diplopía
- Habla confusa o afasia
- Vértigo
- Colapso con convulsiones focales o sin ellas
- Debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo
- Trastornos motores
- Abdomen “agudo”

La aparición de algunos de estos síntomas puede ser un motivo de la interrupción inmediata de Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa.

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

- La edad
- Los antecedentes familiares (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- La inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas situaciones es aconsejable suspender el uso de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido de antemano el uso de la píldora
- La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:

- La edad
- El tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- La dislipoproteinemia
- La hipertensión
- La migraña, especialmente migraña con síntomas focales neurológicos
- Enfermedad valvular cardiaca
- Fibrilación auricular
- Los antecedentes familiares (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial respectivamente también puede constituir una contraindicación. Se debe considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínico).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver sección 4.6).

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

Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un accidente cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOC.

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

- Tumores

El factor de riesgo más importante de cáncer cervical es la infección persistente por VPH (virus del papiloma humano).

En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC a largo plazo, sin embargo sigue existiendo controversia sobre el hecho de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores de confusión relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias 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 utilizado 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 raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

- Otros trastornos

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.

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

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

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero la evidencia de su asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, litiasis biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestática y/o un prurito inducido por colestasis que aparecieron por primera vez durante el embarazo, o el uso previo de esteroides sexuales, requiere la suspensión del AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay indicios de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de

baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante la etapa inicial del uso de AOC.

Durante la utilización de AOC, se han registrado un empeoramiento de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Alanina aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa, es necesario obtener una historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las precauciones (ver sección 4.4). También hay que dar instrucciones a la mujer para que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones que en él se dan. La frecuencia y la naturaleza de los estudios deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en concreto.

Se debe advertir a las usuarias que los anticonceptivos orales 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 comprimidos, vómitos o diarrea, o de medicación concomitante.

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado (spotting) o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular es sólo 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 y se adoptarán medidas diagnósticas oportunas para excluir procesos malignos o embarazos. Éstas pueden incluir el legrado.

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

Advertencia sobre excipientes

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: se ha de consultar la información de ficha técnica de la medicación concomitante para identificar interacciones potenciales. Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos con Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa

Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomiales, lo que puede aumentar el aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a la aparición de hemorragia por disrupción y/o fallo de la anticoncepción.

Tratamiento

La inducción enzimática puede observarse tras pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima suele darse generalmente tras unas pocas semanas. Tras el cese del tratamiento, la inducción enzimática puede sostenerse alrededor de 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres que reciban tratamiento con fármacos inductores enzimáticos deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AOC. El método de barrera debe usarse durante todo el tratamiento concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción.

Si el tratamiento continúa después de terminar los comprimidos que contienen hormonas del blíster del AOC, se debe comenzar el siguiente blíster del AOC, omitiendo los comprimidos placebo

Tratamiento a largo plazo:

En mujeres en tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos se recomienda otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido reportadas en la literatura.

Sustancias que incrementan el aclaramiento de AOCs (eficacia disminuida de AOCs por inducción enzimática), p.ej.:

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

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de AOCs

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de la proteasa VHC (Virus de la Hepatitis C) 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, la información de prescripción de medicación concomitante VIH/VHC debe consultarse para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, deberá utilizarse un método anticonceptivo de barrera en aquellas mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Absorción reducida

Los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal, p.ej. metoclopramida, pueden reducir la absorción hormonal.

Efectos de Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa con otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de ciertos medicamentos. Por consiguiente, las concentraciones de plasma y en tejidos pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).

Por tanto, las mujeres que tomen Levonorgestrel/etinilestradiol diario cifa 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 esta combinación de medicamentos. Levonorgestrel/etinilestradiol diario cifa puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Otras formas de interacción

- 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 diario cifa no está indicado durante el embarazo. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Levonorgestrel/etinilestradiol diario cifa, debe suspenderse su administración 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 madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados de forma inadvertida durante el embarazo.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por consiguiente, en general no se recomienda usar AOCs hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOC pueden excretarse en la leche materna pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas en usuarias de AOC.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos secundarios se han comunicado en usuarias de AOC, pero la asociación no ha sido confirmada

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$)	Raras ($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)
--	--	--	---

		hasta < 1/100)	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo. Alteración de estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento del libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal	Vómitos Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria	Eritema nudoso Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario Mastalgia	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción mamaria Flujo vaginal
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Pérdida de peso

*Se ha usado el término más apropiado del diccionario MedDRA(versión 12.0).No se han incluido sinónimos o afecciones relacionadas pero deben tenerse en cuenta.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos graves en mujeres usuarias de AOC, que se discuten en la sección 4.4.

- Trastornos tromboembólicos venosos.
- Trastornos tromboembólicos arteriales.
- Accidentes cerebrovasculares
- Hipertensión.
- Hipertrigliceridemia
- Cambios en la tolerancia de glucosa o resistencia periférica a la insulina
- Tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Alteraciones en la función hepática
- Cloasma
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Aparición o deterioro de alteraciones en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: ictericia y / o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, Herpes gestacional, la pérdida de audición relacionada con otosclerosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cáncer de cuello uterino.

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 pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información ver secciones 4.3 y 4.4.

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

Interacciones

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales pueden provocar hemorragias y/o fallos anticonceptivos (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 publicado casos de acontecimientos graves por sobredosis. Los síntomas que posiblemente pueden producirse en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas.
Código ATC: G03AA07.

Los anticonceptivos orales combinados, cuando se usan correctamente, tienen una tasa de fracaso de aproximadamente 1% por año. La tasa de fracaso puede aumentar cuando las píldoras se discontinúan o se toman incorrectamente.

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de diversos factores, de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

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

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 la ingestión. La biodisponibilidad es casi completa después de la administración.

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 34% 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.

Biotransformación

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 urinariobiliar cercano a 1:1. La semivida de la excreción de los metabolitos es de 1 día.

Condiciones en equilibrio

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

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. 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% con una 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.

Biotransformación

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 con glucurónidos o sulfatos. La tasa de aclaramiento metabólico 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 urinariobiliar de 4:6 y su semivida es de 1 día, aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio

La concentración de etinilestradiol en suero aumenta alrededor de dos veces después del uso continuado de levonorgestrel/ etinilestradiol.

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.

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

Comrpimidos activos:

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Polacrilina potásica
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Opadry II rosa, contiene:
Magrogol 3350
Dióxido de Titanio (E 171)
Polialcohol vinílico
Talco (E553b)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Comprimidos de placebo

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Polacrilina potásica
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Opadry II blanco, contiene:
Macrogl 3350
Dióxido de Titanio (E 171)
Polialcohol vinílico
Talco (E553b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa esta acondicionado en un blíster de PVC/PVDC/aluminio de 28 comprimidos que contiene 21 comprimidos activos y 7 comprimidos placebo.

Levonorgestrel/etinilestradiol diario cinfa está disponible en envases con 28 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78777

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

Mayo 2014 / Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019

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/>.