

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel

Excipientes de efecto conocido: cada comprimido contiene 32,57 mg de lactosa y sacarosa.

Para consultar lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto. Amarillo, brillante, redondo y biconvexo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

#### Posología

##### Administración de los comprimidos

Evaluna, es un anticonceptivo oral de régimen extendido donde los comprimidos se toman durante 84 días de forma continua, seguido por un periodo de descanso de 7 días libres de toma.

Los comprimidos se deben tomar cada día aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido en caso necesario, siguiendo el orden que se indica en el blíster. Se toma un comprimido al día durante 84 días consecutivos. Cada blíster posterior se empieza tras un intervalo de 7 días sin tomar comprimidos; durante este tiempo se suele producir una metrorragia por privación. La metrorragia se inicia habitualmente el 2º o 3º día después de haber tomado el último comprimido y puede no haber cesado antes de empezar el nuevo blíster.

##### Cómo iniciar la administración de los comprimidos de Evaluna

##### Sin administración previa de un anticonceptivo hormonal durante 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 empezar en los días 2 - 5, pero en ese caso se recomienda un método de barrera adicional durante los 7 primeros días del primer ciclo.

*Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)*

La mujer debe empezar a tomar Evaluna preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo, o a más tardar al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Evaluna preferiblemente el día de la retirada, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar.

*Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora solo con gestágeno, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino (SLI) de progestágeno*

La píldora solo con gestágeno puede sustituirse cualquier día. Si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos debe recomendarse el uso adicional de 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.

*Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre*

Se debe recomendar a la mujer que empiece el día 21 a 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe recomendar que utilice, además, un método de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a tener su primer periodo menstrual.

Se debe considerar el aumento del riesgo de TEV durante el período postparto (ver secciones 4.4 y 4.6).

Para mujeres en periodo de lactancia, (ver sección 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia).

*Administración irregular de un comprimido*

Este medicamento contiene una dosis muy baja de ambas hormonas y la eficacia contraceptiva puede verse disminuida si se olvida tomar un comprimido, particularmente si se olvida tomar el primer comprimido del blister.

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido y han transcurrido **menos de 12 horas**, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la toma del comprimido se olvida durante **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta que debe seguirse en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. La toma de los comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimido para alcanzar una supresión suficiente del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

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

### Semana 1

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado en cuanto se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizarse un método de barrera como, por ejemplo, un preservativo. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca estén del intervalo sin comprimidos, mayor es el riesgo de un embarazo.

### Semana 2 a semana 11

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado en cuanto se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se le aconsejará que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

### Semana 12

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente porque a continuación viene el intervalo sin comprimidos de 7 días. No obstante, esta reducción de la protección anticonceptiva puede evitarse ajustando el calendario de toma de los comprimidos. Por consiguiente, si sigue las instrucciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le aconsejará que siga las instrucciones indicadas a continuación y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes:

1. La mujer debe dejar de tomar los comprimidos del blíster actual para que se induzca el sangrado por privación. En este caso, debe esperar un intervalo de hasta 7 días sin tomar comprimidos, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente envase nuevo de 84 días.

Si la mujer no tiene metrorragia de privación durante el intervalo sin comprimidos (semana 13), en particular si olvidó anteriormente los comprimidos, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de comenzar un nuevo blíster de 84 días.

### Instrucciones en caso de trastornos digestivos

En caso de trastornos digestivos graves (p. ej., vómitos o diarrea), es posible que la absorción no sea completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si aparecen vómitos dentro de las 3 - 4 horas posteriores a la toma del comprimido, debe tomarse un comprimido nuevo (de sustitución) en cuanto sea posible. El comprimido nuevo se debe tomar antes de transcurridas 12 horas de la hora habitual de toma del comprimido, si es posible. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en la sección 4.2 “Conducta que debe seguirse si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la mujer no quiere cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, tiene que tomar el comprimido o los comprimidos adicionales de otro blíster.

## 4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben utilizar en presencia de cualquiera de las siguientes afecciones descritas a continuación. Si cualquiera de estas afecciones aparece por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento:

- o Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- o Presencia o riesgo de **tromboembolismo venoso** (TEV).

- **Tromboembolismo venoso** : TEV en curso (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]).
- Predisposición conocida, hereditaria o adquirida de tromboembolia venosa, como resistencia a la proteína C activada, (incluido el factor V de 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** por la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- o Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - Tromboembolismo arterial: Tromboembolismo arterial en curso, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej., infarto de miocardio) o enfermedad prodrómica (p. ej., angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular : ictus en curso, antecedentes de ictus o enfermedad prodrómica (p. ej., accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición conocida, hereditaria o adquirida de tromboembolismo arterial, como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial por la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4) o la presencia de un factor de riesgo grave como por ejemplo:
    - o Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
    - o Hipertensión grave.
    - o Dislipoproteinemia grave.
- o Presencia o antecedentes de pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- o Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- o Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- o Procesos tumorales, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- o Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- o
- o Amenorrea idiopática.

Evaluna está contraindicado para el uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de AOC, y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar los comprimidos. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que contacte con el médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe continuar

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

La utilización de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) implica un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en comparación con su no utilización. Los productos que contienen levonorgestrel (Evaluna), norgestimato o noretisterona se asocian al menor riesgo de TEV. No se

conoce todavía el riesgo de Evaluna comparado con otros AHCs que contengan levonorgestrel. La decisión de usar Evaluna debe tomarse solo después de una conversación con la mujer para asegurarse de que entiende el riesgo de TEV con Evaluna, la forma en que sus factores de riesgo presentes influyen sobre este riesgo y que el riesgo de TEV es máximo en el primer año de uso. También hay algunos datos que indican que el riesgo aumenta cuando se reinicia un AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

De las mujeres que no utilizan un AHC y no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 desarrollarán una TEV a lo largo de un periodo de un año. Sin embargo, el riesgo de una determinada mujer en particular puede ser mucho mayor, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver más abajo).

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan dosis bajas de anticonceptivos orales combinados (< 50 µg de etinilestradiol) han detectado que de cada 10.000 mujeres, aproximadamente entre 6 y 12 desarrollarán una TEV en un año. Sin embargo, esta estimación del riesgo varía en función de la progesterona.

Se calcula que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC con levonorgestrel, aproximadamente 61[1] desarrollarán una TEV en un año.

El número de TEV por año con dosis bajas de AHC es inferior al número esperado en las mujeres durante el embarazo o en el puerperio. La TEV puede ser mortal en el 1 % - 2 % de los casos.

En usuarias de píldoras anticonceptivas, se han notificado de forma extremadamente rara, casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

#### *Factores de riesgo de TEV*

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar considerablemente en una mujer con factores de riesgo adicionales, sobre todo si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Evaluna está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo que supongan un riesgo elevado de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, es posible que el incremento 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 entre los beneficios y riesgos es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

*Tabla: Factores de riesgo de TEV*

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta considerablemente a medida que aumenta el IMC. Concretamente, es importante considerar si también existen otros factores de riesgo.

<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o la pelvis, neurocirugía o un traumatismo grave</p> <p>Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión de duración &gt; 4 horas también pueden ser un factor de riesgo de TEV, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso del parche/píldora/anillo (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 utilizar otro método anticonceptivo para evitar embarazos no deseados.</p> <p>Se deberá considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido con antelación la toma de Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos de ciclo largo EFG.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (tromboembolia venosa alguna vez en un hermano o progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas a la TEV</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.</p>
<p>La edad</p>	<p>Especialmente superior a los 35 años</p>

No existe consenso acerca de la posible función de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento de riesgo de tromboembolia en el embarazo y, en concreto, el periodo de 6 semanas de puerperio (para información sobre "embarazo y lactancia", ver sección 4.6).

#### *Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)*

Se debe recomendar a las mujeres que, si presentan síntomas, soliciten atención médica de inmediato y comuniquen al profesional sanitario que están tomando AHC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir los siguientes:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o el pie o a lo largo de una vena en la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna que quizá se sienta solo en bipedestación o caminando.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o alteración del color de la piel.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir los siguientes:

- Aparición súbita de disnea o respiración rápida idiopáticas.
- Tos repentina que puede ir asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Mareo intenso o vahído.
- Taquicardia o arritmia.

Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea" o "tos") no son específicos y se podrían malinterpretar como acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej., infecciones respiratorias).

Otros signos de oclusión vascular pueden ser dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azulada de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en los ojos, los síntomas pueden ir desde una visión borrosa e indolora que progresa hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión ocurre casi inmediatamente.

#### *Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)*

Estudios epidemiológicos han asociado la utilización de AHC a un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los acontecimientos tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

#### *Factores de riesgo de TEA*

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos de ciclo largo EFG está contraindicado si una mujer presenta un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo de TEA que supongan un riesgo elevado de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, es posible que el incremento 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 entre los beneficios y riesgos es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

*Tabla: Factores de riesgo de TEA*

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
La edad	Especialmente superior a los 35 años
Tabaquismo	Se debe advertir a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe recomendar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que deseen seguir fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta considerablemente a medida que aumenta el IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Antecedentes familiares positivos (tromboembolia arterial alguna vez en un hermano o progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida 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 (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos adversos vasculares.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.
---	--

### *Síntomas de TEA*

Se debe recomendar a las mujeres que, si presentan síntomas, soliciten atención médica de inmediato y comuniquen al profesional sanitario que están tomando AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir los siguientes:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de la coordinación repentinos.
- Confusión, dificultad para hablar o entender repentinas.
- Dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos.
- Cefalea intensa o prolongada idiopática y repentina.
- Pérdida del conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el acontecimiento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir los siguientes:

- Dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo el esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de pesadez, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o disnea.
- Taquicardia o arritmia.

### *Tumores*

En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado un aumento del riesgo de cáncer cervical al uso de AOC durante largos periodos de tiempo, sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores 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 las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las 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 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 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. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en el abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

### *Otras afecciones*

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden presentar 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 suspensión inmediata del uso de AOC solo está justificada en estos casos raros. 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 esta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe interrumpirse el AOC. Si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, sí se considera apropiado, puede reanudarse la toma de AOC.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar con el embarazo y el uso de AOC, aunque los datos que indican una asociación al uso de AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o reagudizar 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 se hayan normalizado. La recurrencia de una ictericia colestática y/o un prurito relacionado con colestasis que previamente aparecieron durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del AOC.

Aunque los AOC pueden tener efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de dosis baja (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.

Se ha descrito empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa durante la utilización de AOC.

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

### *Examen médico*

Antes de iniciar o de reiniciar Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos de ciclo largo EFG debe recogerse una anamnesis completa (que incluya los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

Es importante llamar la atención de la mujer acerca de la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos de ciclo largo EFG en comparación con otros AHC, los síntomas de la TEV y la TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

También hay que indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones que en él se dan. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las recomendaciones 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.

### *Reducción de la eficacia*

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ejemplo, en el caso de olvido en 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 del ciclo*

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (oligometrorragia o metrorragia intraterapéutica), especialmente durante los primeros meses de uso. Por tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular solo es significativa si el sangrado persiste tras un intervalo de adaptación de unos tres meses.

En el ensayo clínico de Evaluna, el sangrado y/o manchado programado se mantuvo constante en el tiempo, con una media de 3 días de sangrado por cada ciclo de 84+7 días. El sangrado y manchado no programado disminuyó de forma constante en los ciclos sucesivos de 84+7 días.

Si se produce manchado o sangrado no programado, se debe de indicar a la mujer que continúe con el mismo régimen. Si el sangrado es persistente o prolongado, se debe de recomendar a la mujer que consulte con su médico.

### **Advertencias sobre excipientes**

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

### **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas analíticas, como los parámetros bioquímicos del funcionamiento hepático, tiroideo, suprarrenal y renal, la concentración plasmática de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípidos/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

### Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados con hepatitis C (VHC) con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad más frecuentes en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

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

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

### *Influencia de otros medicamentos sobre Evaluna*

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden provocar metrorragia intraterapéutica y/o fracaso anticonceptivo. En la bibliografía se han descrito las siguientes interacciones.

*Metabolismo hepático* : Pueden aparecer interacciones con fármacos inductores de las enzimas hepáticas que pueden tener como resultado un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (p. ej., fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán, nelfinavir y, posiblemente, también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y fitopreparados que contengan hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]). Habitualmente se observa la inducción enzimática máxima en unos 10 días, pero puede mantenerse durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

También se ha notificado que los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (p. ej., nevirapina), y combinaciones de ellos, pueden aumentar el metabolismo hepático.

*Circulación enterohepática* : Algunos informes clínicos sugieren que la circulación enterohepática de estrógenos puede disminuir cuando se administran al mismo tiempo determinados antibióticos (p. ej., penicilinas o tetraciclinas), lo que puede reducir la concentración sérica de etinilestradiol.

### *Manejo o administración*

Las mujeres en tratamiento con alguno de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además del AOC. Con fármacos inductores de las enzimas hepáticas, el método de barrera se debe utilizar durante todo el tiempo de tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

En mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera durante el uso de los antibióticos y hasta 7 días después de su interrupción.

Si el tratamiento farmacológico excede el número de comprimidos del blíster de AOC, debe empezarse el siguiente blíster de AOC sin guardar el intervalo habitual sin comprimidos.

#### *Influencia de Evaluna sobre otros medicamentos*

Los anticonceptivos orales pueden interferir en el metabolismo de otros fármacos. Se ha notificado un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de anticonceptivos orales. Se ha mostrado que los AOC inducen el metabolismo de lamotrigina, lo que provoca concentraciones plasmáticas subterapéuticas de lamotrigina.

Troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración concomitante con AOC.

#### Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevación de la ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, los usuarios de Evaluna deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ejemplo, anticoncepción de progestágeno sólo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con este régimen de combinación de fármacos. Evaluna se puede reiniciar 2 semanas después de la finalización del tratamiento con este régimen de combinación de fármacos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Evaluna no está indicado durante el embarazo. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Evaluna, debe suspenderse su administración inmediatamente. Algunos estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres que toman AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico con la ingesta accidental de píldoras anticonceptivas en las fases iniciales del embarazo.

Los estudios en animales han mostrado efectos no deseados durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Basándose en los resultados en animales, no se pueden excluir los efectos no deseados debido a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOCs durante el embarazo no proporcionó evidencia de efectos no deseados reales en humanos. El mayor riesgo de TEV durante el puerperio se debe tener en cuenta cuando se vuelva a iniciar la administración de Evaluna (ver sección 4.2 y 4.4).

#### Lactancia

La lactancia se puede ver afectada por los AOC, ya que estos pueden afectar a la cantidad y composición de la leche materna. Se pueden excretar pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroideos y/o sus metabolitos en la leche materna, lo que puede afectar al niño. Por lo tanto, no se debe utilizar durante la lactancia.

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

La influencia de Evaluna 0,15 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes durante el uso de levonorgestrel/etinilestradiol fueron dismenorrea y cefalea.

Según el sistema orgánico de clasificación, las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia (número de pacientes que se espera manifiesten una reacción)

Dentro de las clases de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en los encabezados de frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

Muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ )

Frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ )

Muy raros ( $< 1 / 10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las siguientes reacciones adversas se han reportado durante la toma de etinilestradiol/levonorgestrel:

Sistema orgánico	Muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea	
Trastornos generales y de las condiciones en el lugar de administración			Edema (incluyendo edema periférico)	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Exploraciones complementarias		Aumento de enzimas pancreáticas	Aumento de peso	Pérdida de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Retención de líquidos	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña	
Trastornos psiquiátricos		Alteración del estado de ánimo	Depresión, Estado deprimido, disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dismenorrea	Dolor o sensibilidad en las mamas, dolor pélvico	Hipertrofia mamaria, metrorragia, flujo vaginal	Secreción mamaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<del>Aené</del>	Exantema, urticaria	Eritema <b>nudoso</b> , eritema multiforme
Trastornos vasculares				Embolia arterial Embolia venosa

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves, que se comentan en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" en mujeres que utilizaban de AOC:

- o Cáncer cervicouterino
- o Hipertensión
- o Hipertrigliceridemia
- o Tumores hepáticos
- o Trastornos hepáticos
- o Cloasma
- o Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestásica, otosclerosis.

Se ha observado un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa y acontecimientos tromboembólicos, como infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC; dicho riesgo se describe más detalladamente en la sección 4.4.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente mayor en usuarias de anticonceptivos orales. 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 sección 4.3 "Contraindicaciones" y 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

No se han descrito casos de reacciones adversas graves por sobredosis. Pueden aparecer los siguiente síntomas: náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes, un leve sangrado vaginal. No se conocen antídotos, el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

Se ha desarrollado un estudio clínico con 1053 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 35 años. El valor medio no ajustado del Índice Pearl calculado a partir de este estudio fue 0,48 (intervalo de confianza del 95%, 0,13 – 1,24) en base a 828 mujeres-años de exposición.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

#### **Etinilestradiol**

Etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de su administración oral. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 50 pg/ml se alcanzan en 1 - 2 horas tras la administración de un comprimido de levonorgestrel/etinilestradiol. Durante la absorción y el metabolismo hepático de primer paso etinilestradiol es metabolizado extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media de aproximadamente el 45 % (variación interindividual aproximada del 20 - 65 %).

#### **Levonorgestrel**

Levonorgestrel se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 2,3 ng/ml se alcanzan en unas 1,3 horas tras la administración de un comprimido de levonorgestrel/etinilestradiol. La biodisponibilidad es cercana al 100 %.

### Distribución

#### **Etinilestradiol**

Etinilestradiol está en gran parte unido (alrededor del 98 %) de forma inespecífica a la albúmina sérica e induce un aumento de las concentraciones séricas de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente de etinilestradiol es de 2,8 - 8,6 l/kg.

#### **Levonorgestrel**

Levonorgestrel se encuentra unido a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Solo el 1,1 % de la concentración sérica total del fármaco está presente en forma de esteroide libre, aproximadamente el 65 % está unido específicamente a la SHBG y aproximadamente el 35 % está unido de forma inespecífica a la albúmina. El aumento de la concentración de SHBG inducido por etinilestradiol influye en la distribución relativa de levonorgestrel en diferentes fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un aumento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente de levonorgestrel es de 129 l tras una única dosis.

### Metabolismo o Biotransformación

#### **Etinilestradiol**

Etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática; en el proceso se forman varios metabolitos hidroxilados y metilados que se encuentran en el suero como metabolitos libres o conjugados con glucurónidos o sulfatos. La tasa de aclaramiento metabólico del suero es de aproximadamente 2,3 - 7 ml/min/kg.

### **Levonorgestrel**

Levonorgestrel es metabolizado completamente por las vías típicas del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico del suero es de aproximadamente 1,0 ml/min/kg.

### **Eliminación**

#### **Etinilestradiol**

La concentración sérica de etinilestradiol disminuye en dos fases que se caracterizan por semividas de aproximadamente 1 hora y 10 - 20 horas, respectivamente.

Etinilestradiol no se excreta inalterado. La proporción de eliminación urinaria:biliar de sus metabolitos es de 4:6 y la semivida es 1 día aproximadamente.

#### **Levonorgestrel**

La concentración sérica de levonorgestrel disminuye en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 25 horas. Levonorgestrel no se excreta inalterado. Sus metabolitos se eliminan en una proporción urinaria:biliar (heces) de aproximadamente 1:1. La semivida de eliminación de los metabolitos es de alrededor de 1 día.

### **Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)**

#### **Etinilestradiol**

##### *Condiciones en estado de estacionario*

La concentración sérica de etinilestradiol aumenta aproximadamente dos veces después del uso continuo de levonorgestrel/etinilestradiol. Debido a la variabilidad de la semivida de la fase terminal en el aclaramiento sérico y la administración diaria, las condiciones de estado de estacionario se alcanzan en aproximadamente una semana.

#### **Levonorgestrel**

##### *Estado de estacionario*

Durante el uso continuo de levonorgestrel/etinilestradiol, la concentración sérica de levonorgestrel aumenta aproximadamente en tres veces y las condiciones de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel se ve influida por la concentración sérica de SHBG, que se incrementa de 1,5 a 1,6 veces durante el uso de estradiol. Por tanto, la velocidad de aclaramiento del suero y el volumen de distribución se reducen ligeramente en el estado de estacionario (0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l).

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

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción) no han revelado otros efectos que puedan explicarse según el perfil hormonal conocido de etinilestradiol y levonorgestrel.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

### **Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)**

Los estudios de evaluación medioambiental han mostrado que el etinilestradiol y el levonorgestrel poseen un riesgo para el medioambiente acuático, especialmente para los peces.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona 30

Talco

Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Sacarosa

Povidona 90

Poliglicol 6000

Carbonato de calcio

Talco

Dióxido de titanio

Óxido de hierro amarillo

Glicerol al 85 %

Cera de montanglicol

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases blíster PVC/aluminio conteniendo 4x 21 comprimidos recubiertos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

Este medicamento puede ser un riesgo para el mediambiente acuático (ver sección 5.3).

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Madaus GmbH  
Colonia Allee 15  
51067 Köln  
Alemania

Teléfono : +49 221 8998 0  
Fax: +49 221 8998 701  
E-Mail: info@rottapharm-madaus.de

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

81119

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

Fecha de la primera autorización: 14/diciembre/2017

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

01/2019