

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

aileva 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG
levonorgestrel/etinilestradiol

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 66,94 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos, biconvexos, de color rosa, de aproximadamente 6 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral

La decisión de prescribir aileva debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con aileva con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cómo tomar aileva

Es importante la toma regular diaria durante 21 días consecutivos para preservar la eficacia anticonceptiva.

Los comprimidos se deben tomar en el orden indicado en el envase, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido según se requiera. Ha de tomarse un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se comienza tras un intervalo de 7 días en los que no se toman comprimidos, tiempo durante el cual se produce una hemorragia por privación. Ésta normalmente comienza el día 2-3 después del último comprimido y puede no haber terminado antes de que se comience con el envase siguiente.

Cómo se debe comenzar a tomar aileva

- Si no se han utilizado anteriormente anticonceptivos hormonales [en el mes anterior]

Los comprimidos se empezaran a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su menstruación). Está permitido comenzar en los días 2-7 aunque durante el primer ciclo se recomienda además un método de apoyo para el control de la natalidad [como preservativos y espermicida] durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

- Para sustituir por otro anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)

La mujer debe comenzar aileva preferiblemente al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior. Nunca se debe posponer más tarde del día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o de comprimidos inactivos de su AOC anterior.

- Para sustituir a un método que contiene sólo progestágeno (píldora oral, inyección o implante)

La mujer puede cambiar en cualquier momento de la píldora de progestágenos solos y debe comenzar la toma de aileva al día siguiente. Debe iniciar la toma de aileva el día siguiente de la retirada de un implante o, si utiliza una inyección, el día siguiente al que corresponda la siguiente inyección. En todas estas situaciones, debe aconsejarse a la mujer que use adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos.

- Después de aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar la toma inmediatamente. Cuando lo haga así, no se necesita medidas adicionales de anticoncepción.

- Después de parto o de aborto en el segundo trimestre

Puesto que el periodo inmediato post-parto está asociado con un incremento del riesgo de tromboembolismo, no debe emplearse AOC antes del día 28 después del parto o de aborto en el segundo trimestre. Se debe aconsejar a la mujer que use, como medida de protección adicional, un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 primeros días de la toma del comprimido. Sin embargo, si ya se han mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de iniciar el empleo del AOC, o puede esperarse hasta la aparición de su primer periodo menstrual. (Ver secciones 4.4 y 4.6).

Olvido de comprimidos

aileva contiene una dosis muy baja de ambas hormonas, y, en consecuencia, el margen de la eficacia anticonceptiva es pequeña, si se olvida un comprimido.

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

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

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

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

- *Semana 1*

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

Cuanto más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del período de 7 días de

descanso sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- *Semana 2*

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

- *Semana 3*

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

No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

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

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

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

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

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

Cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase de aileva sin intervalo libre de comprimidos. El retraso puede prolongarse durante tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo envase. Durante el retraso, la mujer puede experimentar hemorragia por privación o manchado.

La toma habitual de aileva se reanuda entonces tras el intervalo normal de 7 días sin tomar comprimidos.

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

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOCs) no deben utilizarse en mujeres que presenten alguna de las afecciones listadas a continuación. Si alguna de estas afecciones se presentase por primera vez durante el uso de AOCs, el tratamiento con el medicamento debe ser inmediatamente interrumpido:

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones.

- Hipersensibilidad a los principios activos (levonorgestrel, etinilestradiol) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), valvulopatías trombogénicas y trastornos del ritmo trombogénico, 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 y accidente isquémico transitorio).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p.ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mama.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio u otra neoplasia dependiente de estrógenos.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- 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).
- Hipertensión no controlada.
- Embarazo o sospecha de embarazo.

Está contraindicado el uso concomitante de aileva con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan 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 mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de aileva.

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 aileva.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel (incluido aileva), norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar aileva se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, 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).

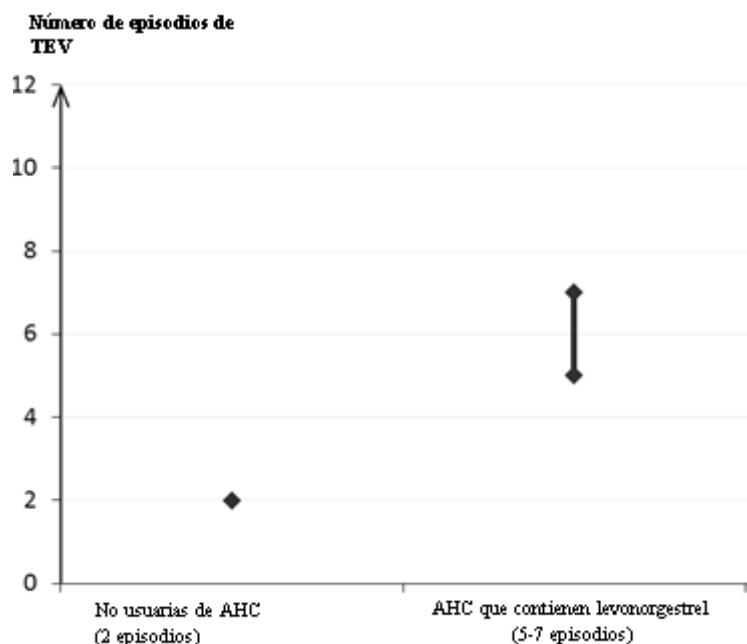
Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

El número de TEVs por año con dosis bajas de AHCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

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

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

¹ Punto medio del intervalo de 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.



De forma extremadamente rara, en usuarias de AHC, se han notificado casos de trombosis en vasos sanguíneos, p.ej. 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 sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

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

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de aileva.</p>
<p>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).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

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

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada.
- 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. “falta de aliento”, “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 hasta 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 usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). aileva 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).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

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

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) pueden motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

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

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

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Carcinoma de los órganos reproductores

En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOCs durante largos periodos de tiempo, sin embargo sigue existiendo controversia acerca 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).

Cáncer de mama

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un mayor riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que están utilizando actualmente AOCs. El aumento de riesgo desaparece paulatinamente después de 10 años tras dejar de usar AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años de edad, el mayor número de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño

en relación con el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de toda la vida. Estos estudios no constituyen evidencia de causa. El patrón de mayor riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, al efecto biológico de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las usuarias habituales tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en las que nunca los han utilizado.

Neoplasia hepática/Enfermedad hepática

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

Otras afecciones

Las mujeres con un historial de colestasis relacionada con AOCs o mujeres con colestasis durante el embarazo tienen una mayor probabilidad de presentar esta afección con el uso de AOCs. Si estos pacientes toman un AOC deben ser cuidadosamente monitorizadas y, si esta situación persiste, debe discontinuarse el AOC.

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

Durante el uso de anticonceptivos orales combinados se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AOC.

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

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.

Efecto metabólico sobre carbohidratos y lípidos

Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de modificar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que tomen AOCs de baja dosis. No obstante, las mujeres diabéticas deben ser cuidadosamente monitorizadas, en especial durante la etapa inicial del uso de AOCs.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia, pueden presentar un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilicen AOCs.

Una pequeña proporción de mujeres tendrán hipertrigliceridemia persistente mientras toman la

píldora. Se ha observado una disminución en las lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL) con muchos agentes progestacionales.

Se debe considerar la anticoncepción no-hormonal en mujeres con dislipidemias no controladas.

Hipertensión

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOCs, son raros los casos con relevancia clínica. La suspensión inmediata del uso de AOCs sólo está justificada en estos casos raros. Si, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se registran 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 utilización del AOC si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial.

Debe aconsejarse a las mujeres con antecedentes de hipertensión o de enfermedades relacionadas con la hipertensión, o de enfermedades renales que utilicen otro método anticonceptivo. Si las mujeres con hipertensión eligen utilizar anticonceptivos orales, deben controlarse estrechamente y si se produjera una elevación significativa de la presión sanguínea, debe interrumpirse la toma de anticonceptivos orales.

Reducción del control del ciclo

Todos los AOCs pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo será significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen tras ciclos que previamente eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales, siendo oportuno tomar las medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos tumorales o embarazos. Estos pueden incluir legrados. Si se ha excluido una patología, el uso continuado del anticonceptivo oral o un cambio a otra formulación puede resolver el problema.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante la semana de descanso. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección 4.2 Posología y forma de administración, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta o si se produce una segunda falta hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Exploración / consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con aileva, se debe realizar una anamnesis 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 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 aileva 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 proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones médicas deben estar basadas en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por

VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Niveles de folato

Los niveles séricos de folato pueden verse disminuidos con el tratamiento de anticonceptivos orales. Esto puede ser de importancia clínica si una mujer se queda embarazada poco después de dejar de tomar los anticonceptivos orales.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Si se usan concomitantemente anticonceptivos orales combinados (AOCs) y la hierba de San Juan, se recomienda un método de apoyo no-hormonal para el control de la natalidad (ver sección 4.5).

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos, presenta vómitos o diarrea o toma medicación concomitante (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre AOCs y otros medicamentos pueden afectar a la eficacia del anticonceptivo y/o dar lugar a la aparición de hemorragia intercurrente o disminución de la eficacia anticonceptiva.

Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera o cualquier otro método anticonceptivo además del AOC. Tras la discontinuación de sustancias que puedan originar un descenso de las concentraciones séricas de etinilestradiol, se recomienda utilizar un método de apoyo no hormonal de control de natalidad durante al menos 7 días. Con medicamentos que inducen las enzimas hepáticas, se ha de utilizar un método anticonceptivo de barrera durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante, así como durante los 28 días después de su discontinuación.

Si el tratamiento con el medicamento supera el número de comprimidos en el envase del AOC se debe empezar el siguiente envase del AOC sin el intervalo libre de comprimidos usual.

Metabolismo hepático: se pueden presentar interacciones con medicamentos que inducen las enzimas hepáticas microsomales, originando un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales (p.ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, carbamacepina, oxcarbazepina, rifampicina, rifabutina, modafinilo y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)). La inducción del efecto puede perdurar durante al menos 2 semanas tras la finalización del tratamiento con la hierba de San Juan. Si se administra concomitantemente un AOC y la hierba de San Juan, se recomienda utilizar un método de apoyo no-hormonal de control de natalidad.

Asimismo, se ha notificado que los inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (p.ej. nevirapina), así como las combinaciones de ambos, pueden potencialmente aumentar el metabolismo hepático.

Circulación enterohepática: algunos informes clínicos sugieren que cuando ciertos antibióticos

(p.ej. penicilinas, tetraciclinas) se administran al mismo tiempo, la circulación enterohepática puede disminuir, lo que puede causar una reducción de las concentraciones séricas de etinilestradiol.

Las mujeres en tratamiento con antibióticos deben usar un método anticonceptivo de barrera durante el uso de los antibióticos y hasta 7 días después de su interrupción. Las mujeres en tratamiento con antibióticos como rifampicina y griseofulvina deben seguir la recomendación que figura arriba sobre los fármacos que inducen las enzimas hepáticas.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOCs.

Interacciones farmacodinámicas

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

Por tanto, las mujeres que tomen aileva deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. aileva puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de ciertos medicamentos. Se han notificado aumentos de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de anticonceptivos orales. Se ha demostrado que los AOCs inducen el metabolismo de lamotrigina dando lugar a concentraciones plasmáticas sub-terapéuticas de lamotrigina.

Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, como el ácido ascórbico (vitamina C) y el paracetamol, pueden aumentar las concentraciones séricas de etinilestradiol (EE).

Se ha notificado que en pacientes tratados con flunarizina, el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de galactorrea.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) (p.ej., las globulinas fijadoras de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas), los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal de laboratorio.

Nota: se ha consultar la información de ficha técnica de la medicación concomitante para identificar interacciones potenciales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

aileva no está indicado en el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el uso de aileva, debe suspenderse su administración.

Sin embargo estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico por la administración accidental de píldoras anticonceptivas al inicio del embarazo.

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

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOCs, ya que pueden reducir la cantidad y el cambio de composición de la leche materna y por tanto, el uso de AOCs no debe recomendarse en general hasta que la madre ha dejado completamente de darle el pecho a su hijo.

Se han identificado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos en la leche materna. Estas cantidades pueden afectar al recién nacido.

Fertilidad

No hay datos clínicos de seguridad sobre el efecto de levonorgestrel/etinilestradiol sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de aileva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

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, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En relación con los efectos adversos serios cuando se toman AOCs, ver sección 4.4.

Advertencias y precauciones especiales de empleo. En relación con los eventos tromboembólicos venosos y arteriales, trastornos lipídicos, enfermedades de la vesícula biliar, cáncer de mama, hipertensión, tumores hepáticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática, ver también sección 4.4.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está ligeramente aumentado entre las usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño en relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOCs. Para más información ver las secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (más del 10%) durante los ensayos clínicos de fase III y estudios post-comercialización en mujeres que utilizan levonorgestrel/etinilestradiol fueron cefalea, entre las que se incluyen migrañas, dismenorrea, dolor abdominal, náuseas y manchado/sangrado por privación.

Otras reacciones adversas notificadas en mujeres que toman levonorgestrel/etinilestradiol son:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse)

				a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluyendo candidiasis			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Neoplasia hepática maligna, adenoma hepático
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Síndrome hemolítico urémico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica/ anafilactoide, angioedema***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito aumentado, apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos	Alteración del humor, incluyendo depresión; nerviosismo, cambios en la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos			Neuritis óptica* empeoramiento del corea
Trastornos oculares				Trombosis vascular retiniana, intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Agravamiento de las venas varicosas	TEV o TEA	

Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, hinchazón			Pancreatitis, colitis isquémica, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), calambres abdominales
Trastornos hepato biliares		Colelitiasis	Ictericia colestásica	Enfermedad de la vesícula biliar**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, acné	Urticaria, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de las mamas, dolor mamario a la palpación, secreción de las mamas, cambio en el flujo menstrual, cambio en el ectropión cervical y secreción, amenorrea, aumento de tamaño de la mama			Secreción vaginal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos				Exacerbación de la porfiria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos, edema			

Exploraciones complementarias	Peso aumentado, peso disminuido, lípidos elevados, incluyendo hipertrigliceridemia	Presión sanguínea elevada		Folato disminuido en sangre (los niveles séricos de folato pueden estar deprimidos por el tratamiento con AOCs).
-------------------------------	--	---------------------------	--	--

- * Puede llevar a la pérdida parcial o completa de la visión
- ** Los AOCs pueden empeorar o acelerar la enfermedad de la vesícula biliar
- *** Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

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 casos de efectos graves por sobredosis. Los síntomas que pueden ser causados por sobredosis son náuseas, vómitos somnolencia/fatiga y ligera hemorragia vaginal en mujeres jóvenes. No hay antídotos, y el tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: : Anticonceptivo oral combinado de progestágeno/ estrógeno
Código ATC: G03AA07

El Índice Pearl (excluyendo embarazos después de 3 o más píldoras olvidadas) es de 0,93 y el Índice Pearl para el fallo del método es 0,64 (26.554 ciclos).

aileva es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene etinilestradiol (EE) y levonorgestrel. Los AOCs han mostrado ejercer su efecto disminuyendo la secreción de gonadotropinas para suprimir su actividad ovárica, para suprimir la proliferación del endometrio y causar engrosamiento del mucus cervical.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Absorción

No se ha realizado una investigación específica sobre la biodisponibilidad absoluta de levonorgestrel/etinilestradiol en humanos. Sin embargo, la literatura indica que levonorgestrel se absorbe rápida y completamente tras la administración oral (biodisponibilidad de aproximadamente el 100%) y que no está sujeta al metabolismo de primer paso.

Etinilestradiol se absorbe rápida y casi completamente a partir del tracto gastrointestinal aunque, debido al metabolismo de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, la biodisponibilidad

de etinilestradiol está entre el 38% y el 48%.

Tras una única dosis de levonorgestrel/etinilestradiol a 22 mujeres en condiciones de ayuno, las concentraciones séricas máximas de levonorgestrel son de $2,8 \pm 0,9$ ng/mL (media \pm DE) a $1,6 \pm 0,9$ horas. En el estado estacionario, conseguido a partir del día 19 en adelante, se alcanzan concentraciones máximas de levonorgestrel de $6,0 \pm 2,7$ ng/mL a $1,5 \pm 0,5$ horas tras la dosis diaria. Los niveles séricos mínimos de levonorgestrel en el estado estacionario son de $1,9 \pm 1,0$ ng/mL. Las concentraciones observadas de levonorgestrel aumentaron desde el día 1 (dosis única) hasta los días 6 y 21 (dosis múltiples) en un 34% y un 96%, respectivamente. Las concentraciones libres de levonorgestrel aumentaron desde el día 1 hasta los días 6 y 21, en un 25% y un 83%, respectivamente. La cinética del levonorgestrel total no es lineal debido a un aumento en la unión del levonorgestrel a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que se atribuye a niveles aumentados de SHBG que son inducidos por la administración diaria del etinilestradiol.

Tras una dosis única, se alcanzan concentraciones séricas máximas de etinilestradiol de 62 ± 21 pg/mL a $1,5 \pm 0,5$ horas. En el estado estacionario, conseguido al menos desde el día 6 en adelante, las concentraciones máximas de etinilestradiol fueron de 77 ± 30 pg/mL y se alcanzaron a $1,3 \pm 0,7$ horas después de la dosis diaria. Los niveles séricos mínimos de etinilestradiol en el estado estacionario son de $10,5 \pm 5,1$ pg/mL. Las concentraciones de etinilestradiol no se incrementaron desde los días 1 al 6, pero se incrementaron en un 19% desde los días 1 al 21.

La Tabla 1 facilita un resumen de los parámetros farmacocinéticos del levonorgestrel y del etinilestradiol.

TABLA 1: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS (Desv. Est.) DE LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL CINFA DURANTE UN PERIODO DE DOSIFICACIÓN DE 21 DÍAS

-----Levonorgestrel-----						
Día	C _{máx} ng/ml	T _{máx} h	AUC ng·h/ml	CL/F ml/h/kg	V _{λz} / F L/kg	SHBG nmol/L
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2	53,7 (20,8)	2,66 (1,09)	57 (18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81 (25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93 (40)
-----Levonorgestrel no unido-----						
	pg/ml	h	pg·h/ml	L/h/kg	L/kg	fu %
1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
-----Etinilestradiol-----						
	pg/ml	h	pg·h/ml	ml/h/kg	L/kg	
1	62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)	
6	76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)	
21	82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)	

Distribución

El levonorgestrel en el suero se une principalmente a la SHBG. El etinilestradiol se une aproximadamente en un 97% a la albúmina plasmática. El etinilestradiol no se une a la SHBG,

pero induce la síntesis de la SHBG.

Biotransformación

Levonorgestrel: La ruta metabólica más importante se produce por reducción del grupo $\Delta 4-3$ -oxo y en la hidroxilación en las posiciones 2α , 1β y 16β , seguida por conjugación. La mayoría de los metabolitos que circulan en la sangre son sulfatos del $3\alpha,5\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel, mientras que la excreción se produce predominantemente en la forma de glucurónidos. Parte del levonorgestrel original también circula como 17β -sulfato. Las tasas de aclaramiento metabólico pueden diferir en varios grados entre individuos, y esto puede explicar en parte la amplia variación observada en las concentraciones de levonorgestrel entre las usuarias.

Etinilestradiol: Las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4) en el hígado son responsables de la 2-hidroxilación que es la principal reacción oxidativa. El metabolito 2-hidroxi se transforma adicionalmente por metilación y glucuronidación antes de la excreción urinaria y fecal. Los niveles del citocromo P450 (CYP3A) varían ampliamente entre los individuos y puede explicar la variación en la tasa de 2-hidroxilación del etinilestradiol. El etinilestradiol se excreta en la orina y en las heces como conjugados sulfato y glucurónido y sufre circulación enterohepática.

Eliminación

La semivida de eliminación para el levonorgestrel es aproximadamente de 36 ± 13 horas en el estado estacionario. El levonorgestrel y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina (del 40% a 68%) y aproximadamente del 16% al 48% se excretan en las heces. La semivida de eliminación del etinilestradiol es de $18 \pm 4,7$ horas en el estado estacionario.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de toxicidad del etinilestradiol y levonorgestrel solos y en combinación son bien conocidos. A causa de las marcadas diferencias de especies, los resultados preclínicos posean un limitado valor de predicción para su aplicación a humanos.

En animales experimentales el etinilestradiol muestra un efecto embriotóxico; se observó malformación del tracto urogenital y feminización de fetos masculinos.

El levonorgestrel mostró un efecto embriotóxico en experimentos animales, un efecto virilizante sobre fetos femeninos. Los estudios de toxicología de la reproducción en ratas, ratones y conejos no proporcionan evidencia de teratogenicidad.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron un particular riesgo humano más allá de aquellos discutidos en otras secciones de la Ficha Técnica. Sin embargo, debe tenerse en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Polacrilín potásico

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

Recubrimiento (Opadry II rosa):

Poli (alcohol vinílico)

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

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

Blisteres de PVC/PVDC/Aluminio.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.

Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.

31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022