FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas sistema de liberación vaginal EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg y 0,015 mg, respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación vaginal.

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal es un anillo flexible, transparente, incoloro a casi incoloro, con un diámetro exterior de 54 mm y un diámetro de sección de 4 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

La decisión de prescribir Etonogestrel/etinilestradiol Bexal 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 Etonogestrel/etinilestradiol Bexal con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para alcanzar la efectividad anticonceptiva, Etonogestrel/etinilestradiol Bexal debe ser usado como se indica a continuación en las instrucciones (ver "Instrucciones de uso" y "Primer uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ").

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal en adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico le informará sobre la forma de insertar y extraer Etonogestrel/etinilestradiol Bexal. Para la inserción, la mujer debe escoger la posición más comoda para ella, por ejemplo de pie con una pierna levantada, en cuclillas o echada. Debe comprimir el anillo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal e insertarlo en la vagina hasta que lo

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sienta cómodo. La posición exacta de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no es crítica para el efecto anticonceptivo del anillo (ver figuras 1-4).

Una vez insertado Etonogestrel/etinilestradiol Bexal (ver "Primer uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal") se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Se debe advertir a las mujeres de que comprueben regularmente la presencia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales). Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se expulsa accidentalmente, la mujer debe seguir las instrucciones de la sección 4.2 "Qué hacer si el anillo está temporalmente fuera de la vagina" (para mayor información ver también la sección 4.4 "Expulsión"). Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se debe extraer después de 3 semanas de uso en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso, se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se inserta un miércoles sobre las 22.00 h, el anillo se debe extraer el miércoles de 3 semanas más tarde sobre las 22.00h. El miércoles siguiente se debe insertar un nuevo anillo). Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se puede extraer tirando del anillo con el dedo índice o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación (figura 5). El anillo usado se debe introducir en su sobre (mantenerlo fuera del alcance de los niños y animales) y deshacerse de él tal y como se describe en la sección 6.6. El sangrado por deprivación normalmente comienza 2-3 días después de la retirada de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal y puede no haber terminado completamente antes del momento de insertar el siguiente anillo.

<u>Uso con otros métodos de barrera vaginal femenina</u>
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femenina, como un diafragma, capuchón cervical o preservativo femenino. Estos métodos anticonceptivos no se deben utilizar como métodos de respaldo con Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

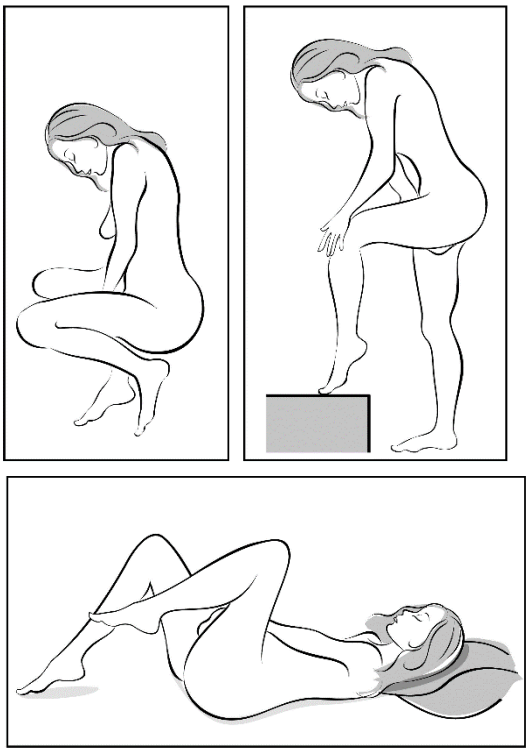
Figura 1

estradiol Bexal de su sobre

Comprimir el anillo
Figura 3

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Elegir la posición más cómoda para la mujer

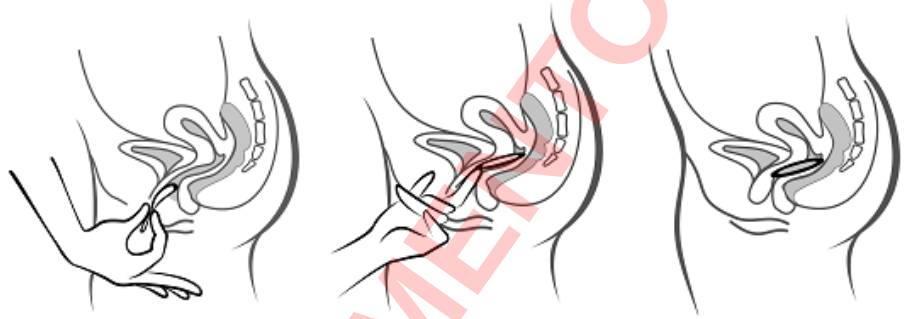


Figura 4A Figura 4B Figura 4C

Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A), si es necesario, separar los labios con la otra. Empujar el anillo dentro de la vagina hasta que se sienta cómoda (Figura 4B). Dejar el anillo colocado durante 3 semanas (Figura 4C).

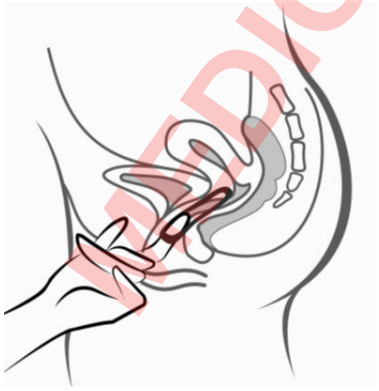


Figura 5

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal puede retirarse tirando del anillo con el dedo índice o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación.

PROYECTO DE PROSPECTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Primer uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal

Sin tratamiento anticonceptivo hormonal anterior en el ciclo precedente

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se tiene que insertar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su menstruación). Es posible iniciar el uso en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado

La mujer se debe insertar Etonogestrel/etinilestradiol Bexal como más tarde al día siguiente después del periodo de descanso usual, ya sea sin la toma de comprimidos, sin aplicación de los parches o del intervalo de comprimidos inactivos de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si la mujer ha estado utilizando un método de anticoncepción de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podría cambiar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

El tiempo sin hormonas del método de anticoncepción anterior nunca se debe alargar más allá de la duración recomendada.

Cambio a partir de un método con progestágeno solo (minipíldora, implante o inyección) o a partir de un sistema de liberación intrauterino [SLI] con progestágeno

La mujer puede cambiar cualquier día en el caso de la minipíldora (a partir de un implante o de un SLI, el mismo día de su extracción y de un inyectable, el día en que se debe aplicar la siguiente inyección). En todos estos casos, debe utilizar un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso no necesita tomar medidas anticonceptivas complementarias. Si se considera que no es deseable anticoncepción inmediata, la mujer deberá seguir las recomendaciones en la sección de "Sin tratamiento anticonceptivo hormonal anterior en el ciclo precedente". Mientras tanto, se le debe recomendar que utilice un método anticonceptivo alternativo.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre del embarazo

En caso de mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe aconsejar a la mujer que empiece durante la cuarta semana después del parto o de un aborto en el segundo trimestre del embarazo. Si empieza después, se debe recomendar a la mujer que utilice un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, se debe excluir un embarazo antes de que empiece a usar Etonogestrel/etinilestradiol Bexal o bien la mujer tendrá que esperar hasta su primera menstruación.

Desviaciones del régimen recomendado

Si la mujer se desvía del régimen recomendado, se puede reducir la eficacia anticonceptiva y el control del ciclo. Para evitar que se pierda la eficacia anticonceptiva en caso de desviación, se pueden dar las siguientes recomendaciones:

Qué hacer en caso de que se alargue el intervalo de descanso sin anillo

La mujer se debe insertar un nuevo anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera complementario tal como un preservativo durante los 7 días siguientes. Si ha tenido relaciones sexuales durante el intervalo de descanso, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Cuanto más se haya alargado el intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Qué hacer en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal debe estar en la vagina de forma continua durante 3 semanas. Si el anillo se expulsa accidentalmente, se puede lavar con agua fría o tibia (no caliente) y se debe reinsertar inmediatamente.

Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha estado fuera de la vagina durante **menos de 3 horas**, no se reduce la eficacia anticonceptiva. La mujer se debe volver a insertar el anillo tan pronto como sea posible, pero en menos de 3 horas.

Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha estado fuera de la vagina, o si sospecha que ha estado fuera de la vagina **más de 3 horas durante la 1ª o 2ª semana de uso**, la eficacia anticonceptiva se puede reducir. La mujer debe reinsertar el anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera tal como un preservativo hasta que Etonogestrel/etinilestradiol Bexal permanezca en la vagina durante 7 días consecutivos. Cuanto más tiempo haya estado Etonogestrel/etinilestradiol Bexal fuera de la vagina y cuanto más cerca esté esta situación del intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina **más de 3 horas durante la 3ª semana** del periodo de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva se puede reducir. La mujer debe desechar el anillo y elegir una de las dos siguientes opciones:

1) Insertar un nuevo anillo inmediatamente.
   Nota: al insertar un nuevo anillo, iniciará un nuevo ciclo de tres semanas. Puede ser que la mujer no experimente un sangrado por deprivación de su ciclo anterior. Sin embargo, se puede producir sangrado intermenstrual o manchado.
2) Esperar a tener el sangrado por deprivación e insertar el nuevo anillo antes de 7 días (7 x 24 horas) desde el momento en que el anillo anterior se extrajo o se expulsó.
   Nota: esta opción solo se debe escoger si el anillo se ha utilizado continuadamente durante los 7 días precedentes.

Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha estado fuera de la vagina durante un periodo de tiempo desconocido, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Se debe realizar un test de embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

Qué hacer en caso de que se alargue el periodo de uso del anillo
Aunque este no es el régimen recomendado, siempre que Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se haya utilizado durante un **máximo de 4 semanas**, la eficacia contraceptiva todavía es adecuada. La mujer puede mantener la pausa de una semana sin anillo y posteriormente, insertar uno de nuevo. Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se deja en la vagina durante **más de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva se puede ver reducida y se debe descartar el embarazo antes de insertar un nuevo Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

Si la mujer no ha seguido el régimen recomendado y posteriormente no presenta un sangrado por deprivación en el siguiente intervalo sin anillo, se debe descartar un embarazo antes de insertar un nuevo Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

Cómo cambiar o retrasar el periodo
Si en casos excepcionales se necesita **retrasar** un periodo, la mujer se puede insertar un nuevo anillo sin dejar la pausa sin anillo. Este anillo se puede usar hasta 3 semanas más, durante las que, la mujer puede

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

experimentar sangrado o manchado. Seguidamente, se reanuda el uso habitual de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal después del intervalo usual de una semana sin anillo.

Para **cambiar** el periodo a otro día de la semana diferente al habitual con el esquema actual, se puede recomendar a la mujer que acorte el siguiente intervalo sin anillo los días que quiera. Cuanto más corto sea el intervalo sin anillo, aumenta el riesgo de que no tenga sangrado por privación y experimente sangrado intermenstrual y manchado durante el uso del siguiente anillo.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de las siguientes situaciones durante el empleo deEtonogestrel/etinilestradiol Bexal .

- Presencia o riesgo de tromboembolismo veonoso (TEV)
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p.ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)
  - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 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 Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.

1. Trastornos de la circulación

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, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Etonogestrel/etinilestradiol Bexal pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Etonogestrel/etinilestradiol Bexal, 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 de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 61 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan Etonogestrel/etinilestradiol Bexal el anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol..

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

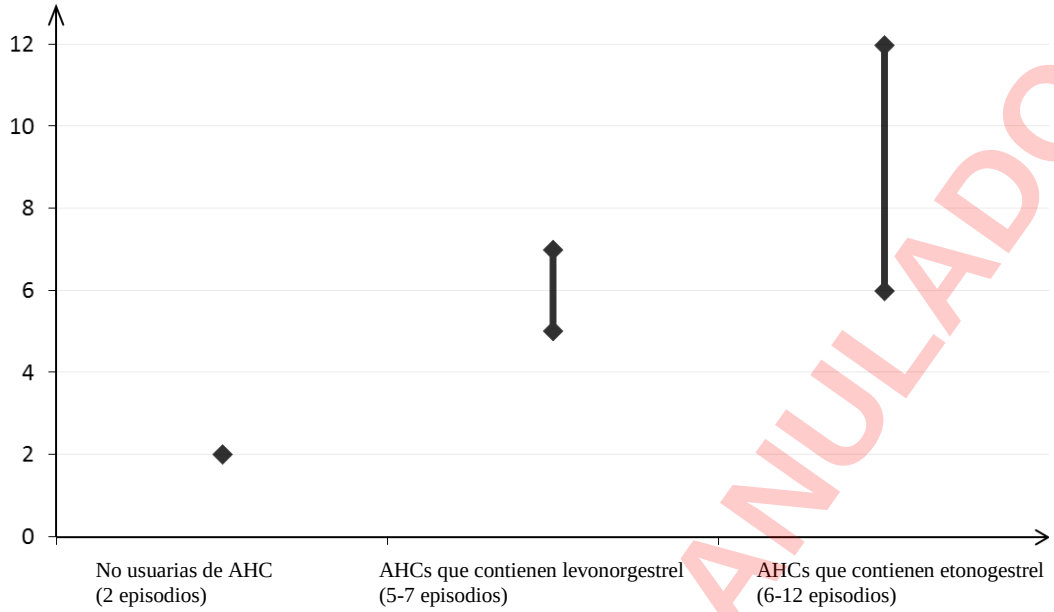
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Figura 6. Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año

Número de episodios TEV



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, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le 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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante 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.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

- No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.
- Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el 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 injustificadas,
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis,
- dolor torácico agudo,
- aturdimiento intenso o mareo,
- latidos cardiacos acelerados o irregulares.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver Tabla 2).
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal 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 2: 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/m²).	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 AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el AHC. Se debe instaurar la anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal (ver "Exploración/consulta médica").

En un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados (AOCs). Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear AOCs. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de AOCs tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias AOCs, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.
Por tanto, si en usuarias de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

3. Incremento ALT
Durante ensayos clínicos con pacientes con virus de hepatitis C (VHC) tratados con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, aumento de las transaminasas (ALT) más de 5 veces superior al límite normal (ULN) ocurrieron significativamente de forma más frecuente en mujeres que utilizan medicamentos que contienen estradiol tales como anticonceptivos hormonales combinados (AHCs). Además, también en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir, se

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

observaron elevaciones de ALT en mujeres que usaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHCs (ver secciones 4.3 y 4.5).

4. Otras patologías

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.

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 conctacto 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.

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando Etonogestrel/etinilestradiol Bexal .

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar Etonogestrel/etinilestradiol Bexal correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.
En casos muy raros, se ha notificado que Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, se debe tener en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis

Durante el uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal , la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa (ver sección 4.5).

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción. En algunos casos, cuando el tejido había crecido sobre el anillo, la extracción se lograba cortando el anillo sin incidir en el tejido vaginal suprayacente.

Exploración/consulta médica
Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Etonogestrel/etinilestradiol Bexal , se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal 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 allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

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

Reducción de la eficacia
La eficacia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se puede reducir en caso de falta de cumplimiento (sección 4.2) o cuando se utilizan medicaciones concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de etinilestradiol y/o etonogestrel (sección 4.5).

Reducción del control del ciclo
Durante el uso de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal puede ocurrir que la usuaria presente sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos regulares previos y si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se ha utilizado siguiendo el régimen recomendado, se deben considerar causas no hormonales y está indicado aplicar medidas diagnósticas adecuadas para descartar una enfermedad maligna o un embarazo. Estas pueden incluir la realización de un legrado.

En algunas mujeres puede no presentar el sangrado por privación durante el intervalo sin anillo. Si se ha usado Etonogestrel/etinilestradiol Bexal según las instrucciones de la sección 4.2, es improbable que la usuaria esté embarazada. Sin embargo, si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no se ha usado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta, o si se han producido dos faltas seguidas, se debe descartar la existencia de embarazo antes de continuar con el empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal

Exposición del varón a etinilestradiol y etonogestrel
El alcance y posibles efectos farmacológicos de la exposición de la pareja sexual masculina a etinilestradiol y etonogestrel por medio de la absorción a través del pene no han sido estudiados.

Anillos abiertos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En muy raras ocasiones se ha observado que el anillo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se abre durante su uso (ver sección 4.5). Se ha notificado lesión vaginal asociada a la apertura del anillo. Se recomienda a la mujer la extracción del anillo abierto y la reinserción de un nuevo anillo tan pronto como sea posible y además usar un método de barrera como un preservativo durante los 7 días siguientes. Se debe considerar la posibilidad de embarazo y la usuaria debe contactar con su médico.

Expulsión
Se ha notificado que Etonogestrel/etinilestradiol Bexal puede ser expulsado, por ejemplo si el anillo no ha sido insertado correctamente, al extraer un tampón, durante las relaciones sexuales, o en casos de estreñimiento grave o crónico. Una expulsión prolongada puede inducir un fallo del anticonceptivo y/o sangrado intermenstrual. Por ello, para garantizar la eficacia, se debe recomendar a la mujer que verifique regularmente la presencia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal (por ejemplo, antes y después del coito).

Si se expulsa Etonogestrel/etinilestradiol Bexal accidentalmente y permanece fuera de la vagina **durante menos de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe lavar el anillo con agua fría o tibia (no caliente) y reinsertarlo tan pronto sea posible, pero como máximo en 3 horas.

Si Etonogestrel/etinilestradiol Bexal ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina **durante más de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva se puede ver reducida. En este caso, se deben seguir las indicaciones de la sección 4.2, “Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos
Nota: Se debe consultar la información sobre las medicaciones concomitantes para identificar las interacciones potenciales.

Efectos de otros medicamentos sobre Etonogestrel/etinilestradiol Bexal
Se pueden producir interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

- Medidas a tomar
  La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

- Tratamiento a corto plazo
  Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal.
  Nota: Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no se debe utilizar junto con un diafragma, capuchón cervical o preservativo femenino. El método de barrera se debe utilizar durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del medicamento concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

- Tratamiento de larga duración
  En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se pueden producir interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Etonogestrel/etinilestradiol Bexal. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados
Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del VHC (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos, el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados
La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

Se han notificado casos de apertura del anillo durante el uso concomitante de preparaciones intravaginales, incluidos productos antimicóticos, antibióticos y lubricantes (ver sección 4.4, "Anillos abiertos"). En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal .

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones farmacodinámicas
El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin rivabirina, o glecaprevir/pibrentasvir puede aumentar el riesgo de incremento de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).
Por tanto, las usuarias de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal deben cambiar a un método antoconceptivo alternativo (p. ej. anticonceptivos solamente con progestágenos o métodos no hormonales) antes de empezar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos. Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se puede reiniciar 2 semanas después tras completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Pruebas analíticas
El uso de esteroides anticonceptivos puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (p. ej. globulina transportadora de corticosteroides y globulina transportadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas y lipoproteicas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinolisis. Por lo general, estas variaciones se mantienen dentro de los rangos de normalidad de laboratorio

Interacción con tampones
Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Etonogestrel/etinilestradiol Bexal . En raras ocasiones,

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se puede expulsar al extraer un tampón (ver recomendación en "Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina").

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo con Etonogestrel/etinilestradiol Bexal *in situ*, se debe extraer el anillo. Amplios estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento en el riesgo de padecer defectos congénitos en los hijos de mujeres que han empleado AOCs antes de la gestación ni tampoco ningún efecto teratogénico cuando se han utilizado AOCs por error durante las fases precoces del embarazo.

Un estudio clínico realizado en un pequeño grupo de mujeres demostró que a pesar de la administración vaginal, las concentraciones intrauterinas de esteroides anticonceptivos con anillos que contienen etonogestrel y etinilestradiol son similares a los niveles observados en usuarias de AOCs (ver sección 5.2). No hay datos sobre experiencia clínica de los resultados de embarazos expuestos a anillos que contienen etonogestrel y etinilestradiol.

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

Lactancia
La lactancia se puede ver influida por los estrógenos, ya que estos pueden reducir la cantidad de la leche materna y modificar su composición. Por lo general, no se debe recomendar el empleo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal hasta finalizar completamente el periodo de lactancia materna. Con la leche materna se pueden excretar pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos, sin embargo, no se ha demostrado que esto influya de forma adversa sobre la salud del lactante.

Fertilidad
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal está indicado para prevenir el embarazo. Si la mujer quiere dejar de usar Etonogestrel/etinilestradiol Bexal porque desea quedarse embarazada, se recomienda esperar hasta que haya tenido su primera regla natural antes de intentar concebir. Esto le ayudará a calcular la fecha del parto.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándonos en su perfil farmacodinámico, la influencia de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con etonogestrel/etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas
Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.
Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol se enumeran en la tabla siguiente. Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por grupos y sistemas	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Frecuencia no conocida**[1]
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea, Urticaria		Cloasma, Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital,	Galactorrea	Trastorno de pene

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		Crecimiento excesivo del tejido de la zona del anillo vaginal
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un anillo vaginal, expulsión del anillo vaginal	Complicación relativa al anillo vaginal		Lesión en la vagina asociada a la apertura del anillo

[1] Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs. Para más información ver sección 4.4.

En muy raras ocasiones, se ha notificado que el anillo vaginal se abre durante el uso (ver secciones 4.4 y 4.5).

Interacciones

Como consecuencia de las interacciones con otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos hormonales, se puede dar sangrado por deprivación y/o fallo anticonceptivo (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

No se han comunicado efectos adversos graves tras sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son náuseas y vómitos. En jóvenes se puede producir un pequeño sangrado vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos ginecológicos, anticonceptivos intravaginales, anillo vaginal con progestágeno y estrógeno, código ATC: G02BB01.

Mecanismo de acción
Etonogestrel/etinilestradiol Bexal contiene etonogestrel y etinilestradiol. Etonogestrel es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y presenta una elevada afinidad de unión a los receptores de la progesterona en los órganos diana. Etinilestradiol es un estrógeno ampliamente utilizado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol está basado en varios mecanismos, el más importante es el de la inhibición de la ovulación.

Eficacia clínica y seguridad
Se realizaron estudios clínicos a nivel mundial (Estados Unidos, Unión Europea, Brasil) en mujeres entre 18 y 40 años de edad. La eficacia anticonceptiva fue al menos comparable con la conocida para los anticonceptivos orales combinados.
La tabla siguiente muestra los índices de Pearl (número de embarazos por 100 mujeres-años de uso), obtenidos en los ensayos clínicos con anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol.

Método de análisis	Índice de Pearl	IC 95%	Número de ciclos
ITT (fallos de usuaria+método)	0,96	0,64-1,39	37.977
PP (fallos del método)	0,64	0,35-1,07	28.723

Con el uso de los AOCs de dosis alta (0,05 mg de etinilestradiol) se reduce el riesgo de neoplasias de ovario y de endometrio. No se ha determinado si esto también es aplicable a los anticonceptivos con concentraciones más bajas como anillos que contienen etonogestrel/etiniestradiol.

Perfil de sangrado
Un extenso estudio comparativo con un anticonceptivo oral de levonorgestrel/etinilestradiol 150/30 µg (n=512 frente a n=518) en el que se evaluaban las características de sangrado vaginal durante 13 ciclos, mostró una incidencia baja de sangrado intermenstrual o manchado con anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol (2,0-6,4%). Además, en la mayoría de los sujetos (58,8-72,8%), el sangrado vaginal se limitó exclusivamente al periodo de descanso sin anillo.

Efectos sobre la densidad mineral ósea
Se estudiaron los efectos de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol (n=76) en la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con un dispositivo intrauterino sin carga hormonal (DIU) (n=31) en mujeres durante un periodo de dos años. No se observaron efectos adversos sobre la masa ósea.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol no se ha estudiado en adolescentes menores de 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etonogestrel

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción
El etonogestrel liberado por anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de etonogestrel de aproximadamente 1.700 pg/ml se alcanzan aproximadamente una semana tras la inserción. Las concentraciones séricas muestran pequeñas fluctuaciones y disminuyen lentamente a aproximadamente 1.600 pg/ml después de 1 semana, 1.500 pg/ml después de 2 semanas y 1.400 pg/ml después de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 100%, y es más elevada que para la vía de administración oral. Se determinaron los niveles cervicales e intrauterinos de etonogestrel en un pequeño grupo de mujeres usuarias de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol o un anticonceptivo oral con 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Distribución
Etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen aparente de distribución de etonogestrel es 2,3 L/kg.

Biotransformación
Etonogestrel se metaboliza siguiendo las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. El aclaramiento sérico aparente es aproximadamente 3,5 L/h. No se encontraron interacciones directas con la administración conjunta de etinilestradiol.

Eliminación
Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una semivida de aproximadamente 29 horas. Etonogestrel y sus metabolitos se excretan en un cociente orina/bilis de aproximadamente 1,7:1. La semivida de excreción metabólica es aproximadamente 6 días.

Etinilestradiol
Absorción
El etinilestradiol liberado por anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 35 pg/ml se alcanzan 3 días después de la inserción y disminuyen a 19 pg/ml después de 1 semana, 18 pg/ml después de 2 semanas y 18 pg/ml después de 3 semanas de uso. La exposición sistémica mensual a etinilestradiol (AUC 0-∞) de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol es de 10,9 ng.h/ml.
La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 56%, que es comparable a la administración oral de etinilestradiol. Se determinaron los niveles cervicales e intrauterinos de etinilestradiol en un pequeño grupo de mujeres usuarias de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol o un anticonceptivo oral con 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Distribución
Etinilestradiol se une en proporción elevada pero inespecífica a la albúmina sérica. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 15 L/kg.

Biotransformación
Etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres y como conjugados sulfónicos y glucurónidos. El aclaramiento aparente es aproximadamente 35 L/h.

Eliminación
Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una gran variación individual en la semivida, que resulta en una semivida media de aproximadamente 34 horas. No se excreta el fármaco como tal. Los metabolitos de etinilestradiol se excretan en un cociente orina/bilis de 1,3:1. La semivida de excreción metabólica es aproximadamente 1,5 días.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha estudiado la farmacocinética de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol en adolescentes sanas postmenárquicas menores de 18 años.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol.

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética de anillos que contienen etonogestrel/etinilestradiol. Sin embargo, las hormonas esteroideas pueden ser mal metabolizadas en mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos
No se han realizado estudios formales para evaluar la farmacocinética en grupos étnicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos de etinilestradiol y etonogestrel no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción que no fueran los ya conocidos para los humanos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que 17α-etinilestradiol y etonogestrel pueden representar un riesgo para los organismos de aguas superficiales (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Copolímero de acetato de vinilo-etileno, 28% de acetato de vinilo
Poliuretano

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobre que contiene un anillo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal. El sobre está formado por PET/Aluminio/LDPE. Es un sobre con cierre hermético a la luz y la humedad. El sobre se acondiciona en una caja de cartón junto con el prospecto y las pegatinas para el calendario de la mujer para ayudarle a recordar cuándo insertar y retirar el anillo.
Cada envase contiene 1, 3 ó 6 anillos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver sección 4.2.

Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se debe insertar al menos un mes antes de la fecha de caducidad, que se indica en la caja después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. Tras retirarlo, Etonogestrel/etinilestradiol Bexal se debe introducir en el sobre y cerrarse adecuadamente. El sobre cerrado se debe eliminar con la basura normal o llevar a la farmacia para su destrucción adecuada de acuerdo a los requerimientos locales.
Cualquier anillo de Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no utilizado (o caducado) se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales. Etonogestrel/etinilestradiol Bexal no se debe eliminar por el váter ni por otros sistemas de eliminación de residuos líquidos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.183

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

Fecha de la primera autorización: 29/Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios