FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edelsine 0,250 mg/0,035 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,250 miligramos de norgestimato y 0,035 miligramos de etiniletradiol.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 86,415 mg de lactosa anhidra.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos de color azul, con "C250" grabado en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Edelsine 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 Edelsine con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Primer ciclo de tratamiento
Un comprimido una vez al día, desde el primer día del ciclo hasta el día 21 del ciclo. Se recomienda ingerir el comprimido siempre aproximadamente a la misma hora del día, por ejemplo al acostarse.

Tratamiento continuo
Después de haber tomado los 21 comprimidos de un blister, se iniciará un periodo de descanso de 7 días. De dos a cuatro días después de la última toma, comienza una hemorragia similar a la menstruación. Independientemente de que haya o no hemorragia, se debe comenzar un nuevo tratamiento de 21 días, tras la pausa de 7 días.

Retraso de la menstruación
Una vez que se hayan tomado todos los comprimidos de un blister, se iniciará uno nuevo para los días que se quiera retrasar la menstruación. Posteriormente, se descansará durante 7 días, y se continuará con un blister nuevo de 21 comprimidos, con un nuevo día de comienzo.

Olvido de un comprimido
Si pasan **menos de 12 horas** sin tomar el comprimido, la protección anticonceptiva no disminuye. La mujer debe tomar el comprimido en cuanto lo recuerde y debe continuar tomando los demás comprimidos como lo hacía habitualmente.

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

Si el tiempo transcurrido desde el momento en que debería haber tomado el comprimido es **más de 12 horas** la protección anticonceptiva podría verse disminuida. Para el correcto manejo del olvido de la toma de comprimidos se pueden seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. Para conseguir una adecuada supresión del eje ovárico pituitario hipotalámico es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidamente.

Por consiguiente, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

- Semana 1
  La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto lo recuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, continúe tomando los comprimidos de la forma habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo no-hormonal fiable durante los 7 días siguientes, por ejemplo: preservativo. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días anteriores, debe tenerse en cuenta la posibilidad de embarazo. Cuantos más comprimidos sean los olvidados y más próxima esté de la semana de descanso habitual, mayor es el riesgo de embarazo.
- Semana 2
  La usuaria debe tomar el comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, continúa tomando los demás comprimidos de la forma habitual. En el supuesto de que se hayan tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido que se olvidó, no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe advertir a la usuaria sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo no-hormonal fiable durante 7 días.
- Semana 3
  El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente, debido a la proximidad de la semana de descanso. Sin embargo, mediante el ajuste del calendario de la toma del comprimido se puede aún prevenir una disminución de la protección anticonceptiva. Mediante el seguimiento de cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, con tal que la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado. Si este no es el caso, se debe advertir a la usuaria de utilizar la primera de las dos opciones que se dan a continuación y también de utilizar un método anticonceptivo no-hormonal fiable durante los siguientes 7 días.
  1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, puede continuar tomando los demás comprimidos de la forma habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, es decir, no debe existir un período de descanso entre los envases. Es poco probable que la usuaria tenga hemorragia por privación hasta que no termine el segundo envase, pero puede tener manchado o hemorragia intermenstrual durante los días que está tomando el comprimido.
  2. También se debe advertir a la usuaria el discontinuar la toma del comprimido a partir del envase actual. Debe tener un intervalo de tiempo sin tomar el comprimido de hasta 7 días, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y después continúa con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó tomar algún comprimido y posteriormente no tiene hemorragia por privación en la siguiente semana de descanso, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Hemorragia intermenstrual
El tratamiento debe continuarse aunque aparezca hemorragia o manchado. Este tipo de hemorragia frecuentemente desaparece después de los tres primeros ciclos de tratamiento. Si la hemorragia persiste deberá consultar al profesional sanitario.

Sustitución de otro anticonceptivo hormonal (por ejemplo: método anticonceptivo transdérmico, anillo anticonceptivo vaginal, inyectables, etc.)
La mujer debe comenzar con Edelsine preferentemente el día después de la toma del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AHC anterior, y como muy tarde en el día siguiente del intervalo del comprimido placebo o comprimido sin principio activo habitual de su AHC anterior. En caso de que se haya utilizado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe

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

comenzar a usar Edelsine preferentemente el día de la eliminación y como muy tarde cuando la siguiente aplicación se hubiese realizado.

Cuando el tratamiento anterior consiste en comprimidos orales de progestágeno, el tratamiento con Edelsine se debe iniciar el primer día después de abandonar el progestágeno.

Administración post-parto
Las mujeres que deciden no dar el pecho, deben iniciar el tratamiento con Edelsine el primer día de la primera menstruación espontánea tras el parto o tres semanas después del parto, según que acontezca primero.

El empleo de anticonceptivos orales se puede iniciar inmediatamente después de un aborto provocado o espontáneo cuando éste se produce antes de la semana 20 de gestación. No es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. La ovulación puede aparecer a los 10 días de un aborto provocado o espontáneo.

En caso de aborto provocado o espontáneo que ocurre después de la semana 20 de gestación, se pueden comenzar a usar anticonceptivos hormonales el día 21 siguiente al aborto o el primer día de la siguiente menstruación espontánea, según que acontezca primero. Durante los primeros 7 días del primer ciclo de tratamiento con Edelsine debe utilizarse simultáneamente un método anticonceptivo no hormonal fiable.

Control del tratamiento
Antes de la prescripción, se recomienda realizar un historial clínico exhaustivo junto con un examen ginecológico donde la posibilidad de embarazo quede excluida y se controle la presión arterial.
Además, se deben investigar alteraciones de la menstruación, tales como oligomenorrea y amenorrea. La periodicidad de los exámenes médicos depende de factores individuales. Si se considera que el tratamiento puede tener influencia en una enfermedad latente o manifiesta, la periodicidad de los exámenes debe adecuarse teniendo en cuenta dicho factor.
Si no se ha producido la menstruación en dos ciclos consecutivos, se debe investigar la posibilidad de embarazo. Una vez finalizado el tratamiento, se puede producir amenorrea de duración variable.

Se debería utilizar un método anticonceptivo adicional, no hormonal, durante 7 días sin interrupción (hasta que se hayan tomado 7 comprimidos) si se presentan vómitos durante las 3 horas después de la toma de la píldora o si una diarrea grave persiste durante más de 24 horas, ya que puede que la eficacia anticonceptiva no sea la adecuada. Si los vómitos y/o diarreas persisten, la eficacia del anticonceptivo oral puede estar afectada.

Poblaciones especiales
Personas de edad avanzada
Edelsine no está indicado en mujeres después de la menopausia.

Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y eficacia de Edelsine en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la eficacia sea igual en adolescentes post-puberales menores de 18 años y en usuarias mayores de 18 años. No está indicado el uso de este medicamento antes de la primera menstruación.

Forma de administración
Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. Si alguna de estas condiciones aparece durante el uso de AHC, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

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

- 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), 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
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de la función hepática no han vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas conocidas o con sospecha de los órganos genitales o las mamas, si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragia vaginal no filiada.
- Ictericia colestática del embarazo o ictericia en uso anterior de la píldora
- Embarazo sospechado o confirmado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias
Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de este medicamento.

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 este medicamento

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 (incluido Edelsine) o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar este medicamento 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.**

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

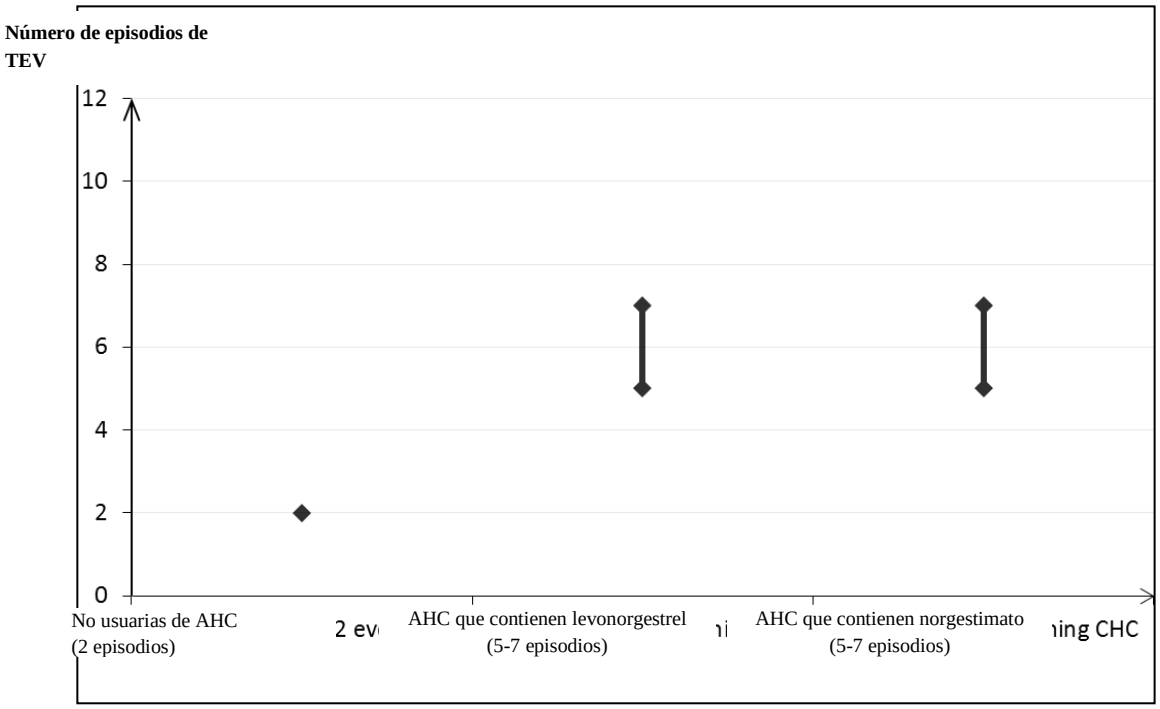
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6[1] presentarán un TEV en un año.

Las evidencias actuales sugieren que el riesgo de los AHC que contienen norgestimato es similar al riesgo de los AHC que contienen levonorgestrel. 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, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

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).

Este medicamento 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**

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

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, 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 la toma de Edelsine.
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 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).

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

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).

Edelsine 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 prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, Dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:
- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.

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

- 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.

Tumores
En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se informa que las mujeres que actualmente usan anticonceptivos orales combinados o los han usado en los últimos 10 años tienen un riesgo ligeramente mayor (RR=1,24) de tener cáncer de mama diagnosticado, aunque los cánceres adicionales tienden a estar localizados en el seno. Después de suspender la administración de AHC, el incremento de riesgo desaparece gradualmente en 10 años. No es posible concluir a partir de estos datos si los patrones de riesgo observados se deben a un diagnóstico precoz de cáncer de mama en los usuarios, a los efectos biológicos de los anticonceptivos hormonales o una combinación de ambos factores. Este metaanálisis también sugiere que la edad en la que las mujeres interrumpen el uso de anticonceptivos orales combinados es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama; cuanto mayor es la edad en la que se detiene, mayor es el número de cánceres de mama que se diagnostican. La duración del uso se consideró menos importante.

En algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AHC de larga duración (p.ej., > 5 años) pero sigue existiendo controversia sobre la medida en que este hallazgo es atribuible a los efectos confusos del comportamiento sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En casos raros se ha informado de la aparición de tumores hepáticos benignos en usuarias de AHC, y en casos aún más excepcionales de tumores hepáticos malignos. En casos aislados estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales peligrosas para la vida. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando aparezcan dolor abdominal superior intenso, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AHC.

Con el uso de dosis más altas de AHCs (50 µg de etinilestradiol) el riesgo de cáncer de endometrio y ovario se reduce. Queda por confirmar si esto también aplica a dosis más bajas de AHCs.

Otras condiciones
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Las mujeres con hipetrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.
- Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben AHC, son raras las elevaciones clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. No obstante, si durante la administración de AHC aparece una hipertensión clínicamente significativa, es prudente que el médico suspenda los AHC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso de AHC si es posible conseguir valores de presión normales con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha notificado que los siguientes trastornos aparecen o empeoran durante el embarazo y con la administración de AHC, aunque los datos sobre una posible asociación con el consumo de AHC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con colestasia; formación de cálculos biliares; porfiria;

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

lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes del embarazo; pérdida auditiva relacionada con otoesclerosis; depresión grave o historial de esta condición.

- Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.
- Las alteraciones agudas o crónicas en la función hepática pueden obligar a suspender la administración de AHC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. En caso de hepatitis, hay que dejar al menos tres meses después de que las pruebas de la función hepática hayan vuelto a arrojar valores normales antes de administrar un AHC. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya manifestado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AHC. El uso de AHC se ha asociado a trastornos de la vesícula biliar incluyendo colecistitis y colelitiasis.
- Aunque los AHC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa, no existen pruebas de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las diabéticas que toman AHC en dosis bajas (conteniendo < 50 µg etinilestradiol). No obstante, debe vigilarse cuidadosamente a las mujeres diabéticas particularmente en la etapa temprana del uso del AHC.
- Se han asociado al uso de AHC la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Ocasionalmente puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la luz ultravioleta mientras reciban AHC.

Al prescribir AHC, hay que tener en cuenta toda esta información. Al aconsejar sobre el uso de métodos anticonceptivos, hay que tener en cuenta toda la información anterior.

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con este medicamento, 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 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 Edelsine 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 deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC puede disminuir en caso de olvido de la toma de los comprimidos (sección 4.2), vómitos (sección 4.2) o uso de medicación concomitante (sección 4.5).

Los preparados de hierbas que contienen hipérico *(Hypericum perforatum)* no deben utilizarse mientras se toma este medicamento, pues hay riesgo de disminución de la concentración plasmática y del efecto clínico de este medicamento (véase la sección 4.5).

Disminución del control de los ciclos

Pueden producirse hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción) con todos los AHC, sobre todo en los primeros meses de uso. Por ello, sólo tiene sentido evaluar cualquier hemorragia irregular tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

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

Si persisten las irregularidades en la hemorragia o si se producen tras ciclos que anteriormente eran regulares, se deben tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de una neoplasia o de un embarazo. Pueden incluir un legrado.

En algunas mujeres es posible que no se produzca la hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos. Es improbable que la mujer esté embarazada si los AHC se han tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2. Sin embargo, si los AHC no se han tomado siguiendo esas instrucciones antes de que falte la primera hemorragia por privación o si faltan dos de estas hemorragias, debe descartarse un embarazo antes de continuar el tratamiento con AHC.

Pruebas de laboratorio
El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función renal y adrenal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) en plasma, p. ej.: corticosteroides unidos a globulina y fracciones lípido/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Cambios que normalmente se mantienen dentro de los límites normales de laboratorio.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes a fin de identificar las potenciales interacciones.

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 este medicamento, deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno sólo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Edelsine puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Efectos de otros medicamentos sobre Edelsine
Interacciones que pueden producirse con medicamentos que inducen las enzimas microsomiales y cuyo resultado es un incremento del aclaramiento de las hormonas sexuales llegando a producir sangrado por privación y/o fallo anticonceptivo.

Administración
La inducción enzimática se puede observar a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa a las pocas semanas. Tras el cese del tratamiento, la inducción enzimática se puede mantener de manera sostenida durante 4 semanas.

Tratamientos a corto plazo
Las mujeres en tratamiento a corto plazo con medicamentos inductores enzimáticos deberán utilizar un método de barrera o cualquier otro método anticonceptivo adicional al AHC. El método de barrera se deberá utilizar durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante los 28 días siguientes a la discontinuación del tratamiento.

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

Si el tratamiento comienza durante los últimos comprimidos activos del envase de AHC, se deberá empezar un nuevo envase nada más finalizar este, sin dejar la semana de descanso.

Tratamientos a largo plazo
Se recomienda a las mujeres en tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos que utilicen otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Se ha informado de las siguientes interacciones a través de la literatura

Sustancias que incrementan el aclaramiento de los AHC (disminuyendo la eficacia de los AHC por inducción enzimática), ej.:
Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidona, rifampicina, y medicación para el VIH (ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen el remedio medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Sustancias con efecto variable sobre el aclaramiento de AHC
Cuando se produce la co-administración con AHC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con inhibidores de la hepatitis C, pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, la información de prescripción de medicaciones para el VIH y hepatitis C debería ser consultada para identificar las interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, la mujer deberá de utilizar un método anticonceptivo de barrera en los tratamientos con inhibidores de la proteasa o inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Efectos de Edelsine sobre otros medicamentos
Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otras sustancias activas.

De acuerdo con ello, las concentraciones plasmáticas y en los tejidos pueden aumentar (ej.: ciclosporina) o disminuir (ej.: lamotrigina).

Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el tratamiento con ACO. Esto puede ser clínicamente importante si la mujer quiere quedarse embarazada en un corto período de tiempo tras suspender el tratamiento con ACO.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Este medicamento está contraindicado durante el embarazo. Los estudios epidemiológicos indican que no aumenta el riesgo de anomalías congénitas en niños nacidos de mujeres que emplearon anticonceptivos orales antes del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos recientes tampoco indican efectos teratogénicos cuando se toman inadvertidamente al comienzo del embarazo. Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de postparto cuando se reinicia la administración de este medicamento (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia
Los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. Además, los anticonceptivos hormonales combinados tomados en el período postparto pueden interferir en la lactancia disminuyendo la cantidad y calidad de la leche materna. Si es posible, debe aconsejarse a la madre lactante que no utilice este medicamento u otros anticonceptivos hormonales combinados y que utilice otras formas de contracepción hasta que el niño deje de recibir lactancia materna.

Fertilidad
Este medicamento está indicado para prevenir el embarazo.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas 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.

La seguridad de norgestimato/etinilestradiol fue evaluada en 1.891 mujeres sanas en edad fértil que participaron en 5 ensayos clínicos (2 ensayos aleatorizados, controlados activos, y 3 ensayos no controlados, abiertos) y recibieron al menos 1 dosis de norgestimato/etinilestradiol para la anticoncepción. En 3 ensayos, las mujeres fueron seguidas durante un máximo de 24 ciclos y en los otros dos ensayos, las mujeres fueron seguidas durante un máximo de 12 ciclos. En estos estudios, se obtuvieron o determinaron las siguientes reacciones adversas a partir de los datos de patrón de sangrado o datos de características del ciclo y la incidencia sólo se pudo determinar por ciclo de tratamiento (por ciclo) y no en general: náuseas, trastorno gastrointestinal (reportado como náuseas o vómitos), vómitos, dismenorrea, metrorragia, sangrado por privación anormal, amenorrea y diarrea (la diarrea fue identificada como una Reacción Adversa al Medicamento (RAM) durante la revisión post comercialización). Un estudio no controlado adicional (n = 8.331) reportó reacciones adversas sólo por ciclo, y únicamente se incluyó en el cálculo de la incidencia de reacciones adversas por ciclo. Para estas RAMs por ciclo, se calcularon las incidencias en conjunto de los ciclos 1, 3, 6, 12 y 24 y se calculó la mayor incidencia del ciclo (ciclo 1 para todas excepto para los vómitos y la diarrea) presentada y utilizada para asignar la RAM a una categoría de frecuencia.

En base a los datos de seguridad recogidos de estos ensayos clínicos, las RAMs más frecuentemente (es decir, incidencia ≥ 5%) comunicadas (con % de incidencia) fueron: dolor de cabeza (27,9%), infección vaginal (7,5%), secreción genital (6,0%) y dolor en las mamas (5,7%). Todas las RAMs por ciclo, excepto la amenorrea, fueron muy frecuentes (≥ 10%) en el ciclo 1 (dismenorrea: 40,4%; náuseas: 29,1%; metrorragia: 26,3%; trastorno gastrointestinal [comunicado como náuseas o vómitos]: 24,6%; sangrado por privación anormal: 16,9% y el vómito: 7,0%). Con la excepción de los vómitos y la dismenorrea, la incidencia de estas reacciones adversas fue más alta en el ciclo 1 y fue disminuyendo a lo largo del tiempo con los sucesivos ciclos de tratamiento (basado en los datos de incidencia de los ciclos 1, 3, 6, 12 y 24). Los vómitos aumentaron en algunos ciclos posteriores, mientras que la dismenorrea se mantuvo relativamente estable, con una ligera disminución a lo largo del tiempo. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia ≥ 5%), identificadas durante la experiencia post-comercialización con los comprimidos de norgestimato y etinilestradiol (incidencia de los datos recogidos de ensayos clínicos) fueron: diarrea (11,8%) y dolor de espalda (5,4%). La incidencia de la diarrea en el ensayo clínico fue reportada, por ciclo, por lo tanto, la asignación de categoría de frecuencia se basa en la mayor incidencia de ciclo (ciclo 12). En la tabla A se muestran todas las reacciones adversas que se han comunicado (incluyendo las RAM mencionadas anteriormente) con el uso de Edelsine en ensayos clínicos o procedentes de experiencias de post-comercialización con los comprimidos de norgestimato y etinilestradiol.

Las categorías de frecuencia utilizadas siguen la siguiente pauta: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla A: Reacciones Adversas al Medicamento	
Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	

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

Tabla A: Reacciones Adversas al Medicamento	
Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacción adversa**
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario, infección vaginal
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluido quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Cáncer de mama[2], adenoma hepático[2], neoplasia benigna de mama[2], hiperplasia nodular focal[2], fibroadenoma mamario[2]
Raras	Quiste mamario
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Retención de líquidos
Poco frecuentes	Fluctuaciones de peso, disminución del apetito, incremento del apetito, dislipidemia[1]
Raras	Alteraciones del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, nerviosismo, cambios de humor, insomnio
Poco frecuentes	Ansiedad, alteraciones de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Migrañas, mareos
Poco frecuentes	Síncope, parestesias, convulsiones[1]
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Discapacidad visual, sequedad de ojos, intolerancia a las lentes de contacto[1]
Trastornos del oído y del laberinto	
Raras	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones
Raras	Taquicardia
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Trombosis[2], hipertensión, sofocos
Raras	Tromboembolismo venoso y arterial[2] incluyendo accidente cerebrovascular, trombosis vascular retiniana, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Frecuencia no conocida	Síndrome de Budd-Chiari[1,8]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Alteraciones gastrointestinales[3, 4], vómitos[5], diarrea[5], nauseas[4]
Frecuentes	Dolor gastrointestinal, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia
Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Hepatitis[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Acné, erupción
Poco frecuentes	Alopecia, hirsutismo, urticaria, prurito, eritema, decoloración de la piel, angioedema[1], eritema nodoso[1], sudores nocturnos[1]
Raras	Hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad
Frecuencia no conocida	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

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

Tabla A: Reacciones Adversas al Medicamento	
Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacción adversa**
Frecuentes	Espasmos musculares, dolor en las extremidades, dolor de espalda[6]
Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Dismenorrea[4], metrorragia[4], sangrados por privación anormales[4]
Frecuentes	Amenorrea[4], secreción genital, dolor de mama
Poco frecuentes	Secreción mamaria, aumento de las mamas, quistes ováricos, sequedad vulvovaginal, displasia cervical[2] , supresión de la lactancia[1]
Raras	Secrección vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor de pecho, edema, astenia[7]
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Disminución de peso

[1] Estas reacciones adversas post-autorización no se han observado en los ensayos clínicos. Por tanto, la incidencia real de estos efectos no puede estimarse en base a los datos disponibles.
[2] Ver sección 4.4 y los correspondientes sub-apartados locales
[3] Reportado como nauseas y vómitos
[4] Incidencia de reacción adversa notificada por ciclo; la categoría de frecuencia está basada en la mayor incidencia recogida en el ciclo 1 de tratamiento
[5] Incidencia de reacción adversa notificada por ciclo; la categoría de frecuencia está basada en la mayor incidencia recogida en el ciclo 12 de tratamiento.
[6] Este valor calculado de la incidencia puede ser ligeramente superior a la incidencia real, ya que más de un término de evento comunicado en el mismo ensayo, se ha codificado con el termino preferente MedDRA, "dolor de espalda". Es posible que el/los mismo(s) sujeto(s) puedan haber comunicado con más de uno de los términos de evento y, por tanto, este se ha contabilizado más de una vez, para el término preferente "dolor de espalda"
[7] Término del nivel más alto: categoría de frecuencia basada en la incidencia del término preferente más frecuente dentro del término de nivel más alto astenia, procedentes de los datos obtenidos de los ensayos clínicos, denominado, fatiga.
[8] Incluido también trombosis de la vena hepática.

La lista que aparece a continuación contiene reacciones adversas adicionales que se han asociado con el uso de anticonceptivos hormonales:

- *Tumores:* tumores benignos de hígado, tumores malignos de hígado.
- *Hepatobiliar*: colestasis intrahepática, colelitiasis, ictericia colestática, síndrome de Budd-Chiari
- *Sistema reproductivo y alteraciones mamarias:* aumento del tamaño de fibromiomas uterinos, incremento de la erosión cervical, infertilidad temporal tras la suspensión del tratamiento, síndrome premenstrual.
- *Piel y tejido subcutáneo*: seborrea, hipertricosis, penfigoide (herpes gestacional), melasma que puede ser persistente, erupción hemorrágica.
- *Ojos*: cambios en la curvatura de la córnea (empinamiento).
- *Sistema nervioso central:* Corea.
- *Metabolismo:* reducción de la tolerancia a la glucosa.
- *Interacciones*
  La interacción de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales puede dar como resultado sangrado por privación y/o fallo de la anticoncepción (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

4.9. Sobredosis

No se han comunicado efectos patológicos graves tras la ingestión masiva de grandes dosis de anticonceptivos orales. La sobredosificación puede producir náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes hemorragias vaginales. No existe ningún antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas, código ATC: G03AA11.

Mecanismo de acción
Edelsine ejerce su acción de supresión de gonadotropina a través de la acción estrogénica y progestágena del etinil-estradiol y del norgestimato. El mecanismo de acción primario es la inhibición de la ovulación. La alteración de: el moco cervical, la motilidad de las trompas de falopio y del endometrio, también pueden contribuir a la eficacia del producto.

Efectos farmacodinámicos
Estudios de unión a receptores y hormona sexual unida a globulina (SHBG), así como estudios en animales y en humanos, han mostrado que tanto norgestimato como norelgestromina, el principal metabolito sérico tras la administración oral de norgestimato, muestran una alta actividad progestacional con androgenicidad intrínseca mínima, la cual ilustra la acción selectiva de Edelsine. El norgestimato, en combinación con etinilestradiol, no contrarrestran los aumentos inducidos por el estrógeno en la SHBG, resultando en niveles más bajos de testosterona libre en suero en comparación con el valor basal.

Eficacia clínica y seguridad
En 3 ensayos clínicos realizados con Edelsine, el índice de Pearl (fracaso del método + fracaso del paciente) fue de 0,86 (95% límite de confianza: 0,49; 1,40).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Norgestimato y etinil-estradiol se absorben rápidamente tras su administración oral. Después de la administración única o múltiple (tres ciclos) de Edelsine, las concentraciones séricas de norgestimato permanecen por debajo del límite de cuantificación del ensayo (0,1 ng/ml) debido a un metabolismo rápido (ver *Biotransformación*). La exposición a norelgestromina es proporcional a la dosis después de las dosis de norgestimato de 0,180 mg a 0,250 mg. Las concentraciones de etinilestradiol en suero son medibles a las 0,5 horas de la dosificación, alcanzando niveles pico a las 1,2 horas después de la dosis.

Distribución
Norelgestromina y norgestrel se unen ampliamente (> 97%) a las proteínas séricas. Norelgestromina se une a la albúmina pero no a la SHBG, mientras que el norgestrel se une principalmente a la SHBG y mucho menos a la albúmina. Etinilestradiol se une ampliamente a la albúmina sérica.

Estudios han mostrado que la falta de unión de norelgestromina juega un papel clave en el aumento de su actividad biológica. Por el contrario, el norgestrel formado a partir del norgestimato se une ampliamente a la SHBG, lo que limita su actividad biológica. Estos hallazgos junto con la selectividad de norelgestromina por el receptor de progesterona indican que este metabolito puede ser la explicación del perfil clínico único de norgestimato.

Biotransformación

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

El norgestimato se metaboliza rápidamente por un mecanismo de primer paso (intestinal y/o hepático) a norelgestromina (concentraciones séricas pico a las 2 horas) y norgestrel, ambos son progestágenos farmacológicamente activos. Etinilestradiol se metaboliza a varios metabolitos hidroxilados y a sus conjugados glucurónido y sulfato.

Eliminación
Norelgestromina, norgestrel y etinilestradiol se metabolizan posteriormente y sus metabolitos son eliminados vía renal y fecal. Los valores de la semivida de eliminación en el estado estacionario fueron de 10 a 15 horas para el etinilestradiol, 24,9 horas para norelgestromina y 45 horas para norgestrel. Tras la administración de ^{14}C-norgestimato, el 47% de la radioactividad administrada se eliminó por orina y el 37% por heces.

Linealidad/no-linealidad
Tras la administración de 0,250 mg de norgestimato/0,035 mg de etinilestradiol, la exposición diaria (media $AUC_{0-24\ h}$) en el estado estacionario, basada en los niveles séricos de unión a no SHBG fueron 18,1 h ng/ml para norelgestromina y 3,64 h ng/ml para norgestrel. Después de la administración oral de 0,150 mg de levonorgestrel/0,030 mg de etinilestradiol, la exposición media diaria en el estado estacionario basada en los niveles séricos de unión a no SHBG, fueron 18,9 h ng/ml para norgestrel. La exposición a norgestrel después de la administración de 0,250 mg de norgestimato/0,035 mg de etinilestradiol, se corresponde con la exposición de después de la administración de aproximadamente 30 microgramos de levonorgestrel combinados con etinil-estradiol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos relevantes para el médico excepto aquellos que pueden encontrarse en otros apartados de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra
Estearato de magnesio
Almidón de maíz pregelatinizado
Crospovidona
Laca de aluminio que contiene carmín de índigo (E132)

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de lámina de PVC/PVDC/aluminio.
Cada blister contiene 21 comprimidos.
La caja exterior contiene 1 x 21 o 3 x 21 comprimidos, respectivamente.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.379

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

Fecha de la primera autorización: 8/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

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

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