

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos rosas (comprimidos con principio activo):

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 89,38 mg de lactosa.

Comprimidos blancos (comprimidos de placebo):

El comprimido no contiene principios activos.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 89,50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de principio activo son redondos de color rosa.

Los comprimidos de placebo son redondos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg 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 Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración: vía oral.

Posología

Cómo tomar Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg comprimidos

Los comprimidos se deben tomar por vía oral en el orden que se indica en el envase tipo blíster, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario. Se debe tomar un comprimido cada día durante 28 días consecutivos. Cada envase sucesivo se comenzará a usar al día siguiente de terminar el envase previo. Suele aparecer una hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de comenzar a tomar los comprimidos de placebo (comprimidos sin principio activo) y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg comprimidos

- No ha utilizado un anticonceptivo hormonal previamente [en el mes anterior]
La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (= el primer día de su sangrado menstrual).
Se permite comenzar en los días 2-5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar un método de barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.
- Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)
La mujer debe comenzar con Linelle Diario, preferiblemente, al día siguiente de tomar el último comprimido que contuviese hormonas del AOC previo, pero, como muy tarde, al día siguiente de una pausa habitual sin comprimidos o del último comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal previo. En el caso de haber usado un anillo vaginal o parches transdérmicos, la mujer debe comenzar Linelle Diario preferiblemente el día de retirada, pero como muy tarde, cuando tuviese que haber tenido lugar la siguiente aplicación.
- Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (píldora oral, inyección, implante) o sistema intrauterino (SIU)
La mujer puede cambiar a los comprimidos de Linelle Diario cualquier día de la toma de la píldora (en caso de un implante o de un SIU, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable, en el momento en que correspondería la siguiente inyección) pero se aconsejaría en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.
- Después de un aborto en el primer trimestre
Los comprimidos pueden empezar a usarse inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva.
- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre
En caso de lactancia, ver sección 4.6.

El uso de los comprimidos comienza entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos. Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, debe descartarse que se haya producido un embarazo antes de comenzar a usar de nuevo el AOC, o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

Manejo del olvido de comprimidos

Los últimos 7 comprimidos del envase son comprimidos de placebo. Por tanto, si se olvida uno de ellos no habrá consecuencias en el efecto de Linelle Diario. No obstante, el comprimido olvidado debe desecharse para que no se prolongue la fase de comprimidos de placebo.

Las siguientes recomendaciones son aplicables en caso de olvido de comprimidos activos (primeros 21 comprimidos del envase tipo blíster):

Linelle Diario contiene una dosis muy baja de ambas hormonas y, en consecuencia, el margen de eficacia anticonceptiva es pequeño si se olvida una ~~píldora~~ comprimido.

La protección anticonceptiva no se reduce si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer tenía que haber tomado un comprimido. En ese caso, deberá tomar el comprimido en cuanto se acuerde y seguirá tomando los comprimidos ulteriores a la hora habitual.

La protección anticonceptiva se reduce si han transcurrido más de 12 horas desde que la mujer tenía que haber tomado un comprimido. Las dos reglas básicas siguientes se aplican en caso de olvido de los comprimidos:

1. La toma de los comprimidos activos nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario requiere 7 días de consumo ininterrumpido de los comprimidos.

Por tanto, para la práctica diaria puede darse el siguiente consejo:

Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque ello signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente continuará tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes deberá usar un método barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

El riesgo de embarazo será mayor cuantas más píldoras se hayan olvidado y más cerca estén de la fase de comprimidos de placebo.

Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque ello signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente continuará tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. No es necesario adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente en los 7 días precedentes al primer comprimido olvidado. Si no ha tomado los comprimidos correctamente o si se ha olvidado más de un comprimido, se aconseja usar precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

Semana 3

El riesgo de menor fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la fase de comprimidos de placebo de 7 días.

No obstante, esta menor protección anticonceptiva se puede prevenir todavía, si se ajusta la posología. Si se siguen las siguientes recomendaciones, no es necesario adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todos los comprimidos se hayan tomado correctamente en los 7 días precedentes al comprimido olvidado. En caso contrario, la mujer deberá adoptar la primera de las dos opciones siguientes y usar también precauciones anticonceptivas adicionales en los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, aunque ello signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Posteriormente continuará tomando los siguientes comprimidos a su hora habitual hasta que use todos los comprimidos activos. Debe desechar los 7 comprimidos de la última fila (comprimidos de placebo). Se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase tipo blíster. Probablemente, no habrá hemorragia por privación hasta terminar los comprimidos activos del segundo envase, pero la mujer puede presentar manchado o hemorragia intercurrente en los días en que tome los comprimidos.
2. También es posible dejar de tomar los comprimidos activos del envase actual. En ese caso, la mujer debe tomar los comprimidos de placebo (los últimos 7 del envase) durante 7 días, incluidos los días en los que se olvidó los comprimidos, y después continuará con el siguiente envase.

Si la mujer se olvidó de tomar varios comprimidos activos y no ha tenido hemorragia por privación durante la primera fase de comprimidos de placebo normal, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de síntomas gastrointestinales importantes, la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deberán adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

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

Cómo cambiar el primer día de un periodo o cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la mujer deberá empezar un nuevo envase inmediatamente sin tomar los comprimidos de placebo del envase actual. Los periodos se pueden retrasar tanto como se desee, pero no más tarde del final de los comprimidos activos del segundo envase. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado. Posteriormente, se reanuda la toma habitual de Linelle Diario comprimidos después de la fase habitual de 7 días de comprimidos de placebo.

Si la mujer desea cambiar la fecha de inicio de su periodo a otro día de la semana, puede acortar la siguiente fase de comprimidos de placebo de 7 días tantos días como desee. Cuanto más breve sea la fase, mayor es el riesgo de que no haya hemorragia por privación y que aparezca una hemorragia intercurrente o manchado con el segundo envase (igual que sucede cuando se retrasa un periodo).

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg está indicado solo después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

No procede. Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia hepática

Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Ver también la sección 4.3.

Insuficiencia renal

Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg no ha sido específicamente estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio en el tratamiento en esta población de pacientes.

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben usarse en presencia de cualquiera de las siguientes afecciones. El producto debe interrumpirse inmediatamente si apareciera cualquiera de las afecciones por primera vez durante el uso de AHC.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (por ejemplo, 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 (por ejemplo, infarto de miocardio) o afección prodrómica (por ejemplo angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo 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

- Hepatopatía grave, actual o pasada, siempre que no se haya normalizado la función hepática.

- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Procesos malignos dependientes de esteroides sexuales, sospechados o confirmados (p. ej., de órganos genitales o mamas).

- Hemorragia vaginal de causa no diagnosticada.

- Amenorrea de causa desconocida.

- Hipersensibilidad a los principios activos levonorgestrel, etinilestradiol o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Linelle Diario está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secciones 4.4 y 4.5.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

En presencia de cualquiera de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, es necesario comentar con la mujer la idoneidad de Linelle Diario. En caso de agravamiento, o primera aparición de cualquiera de esas afecciones o factores de riesgo, debe aconsejarse a la mujer contactar con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Linelle Diario.

- Trastornos circulatorios

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. **La decisión de utilizar Linelle Diario se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Linelle Diario, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor en el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

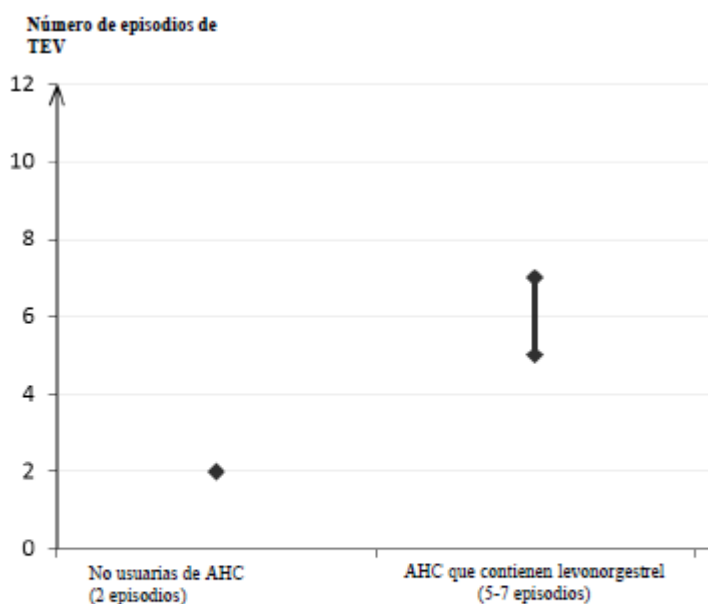
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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

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.

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



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.

¹ Punto medio del intervalo 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.

Factores de riesgo de TEV

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

Linelle Diario está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la pongan en 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 su riesgo total de TEV debe considerarse. Si el balance de los beneficios y riesgos se considera negativo, no debe prescribirse un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
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 Linelle 0,1 mg/0,02 mg.
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 cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Linelle Diario 0,1 mg/0,02 mg 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.
- 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.

Se iniciará un método anticonceptivo alternativo adecuado debido a la capacidad teratogena del tratamiento anticoagulante (cumarínico).

Tumores

Se ha descrito el aumento de riesgo de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de AOC en algunos estudios epidemiológicos, pero la controversia continúa sobre el grado en que este dato sea atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos se demostró un pequeño incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres usuarias de AOC actualmente. Ese exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años siguientes a la interrupción del uso de AOC. Al ser el cáncer de mama una entidad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Estos estudios no proporcionan evidencia de causa. El patrón observado de aumento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico temprano de cáncer de pecho en usuarias de AOC, los efectos biológicos de AOCs o una combinación de ambos. Los tumores de cáncer de pecho diagnosticados en las usuarias tienden a ser menos avanzados clínicamente que los tumores diagnosticados en las no usuarias.

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

Otros trastornos

Las mujeres que tienen hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, tienen un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se ha descrito un pequeño incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, los incrementos clínicamente relevantes son raros. Sólo en esos casos raros está justificado retirar inmediatamente los AOC. No se ha establecido la relación sistemática entre AOC e hipertensión clínica. Los AOC se deben retirar si, mientras se usan AOC en el marco de una hipertensión previa, se observan valores de presión arterial constantemente elevados o un incremento significativo de la presión arterial que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo. Cuando se considere apropiado, se puede reiniciar el uso de AOC si se pueden conseguir valores de normotensión con el tratamiento antihipertensivo.

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

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

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión de los AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica o prurito inducido por colestasis que hayan aparecido previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales obliga a interrumpir los AOC.

Aunque los AOC pueden afectar a la resistencia periférica de la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay indicios de que sea necesario alterar el régimen de tratamiento en mujeres diabéticas que usen AOC en

dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, es necesario el seguimiento de las mujeres diabéticas, en particular en la primera etapa de utilización de los AOC.

Durante el uso de AOC se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

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.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AOC.

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

Elevaciones ALT

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 elevaciones de las transaminasas (ALT) de más de 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) significativamente con mayor frecuencia en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol tales como los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs). Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secciones 4.3 y 4.5).

Exploración o consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Linelle Diario se debe obtener la historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar el embarazo. Es necesario medir la presión arterial y realizar una exploración física, dirigida por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y 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 Linelle Diario 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.

Se pedirá a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga las instrucciones que allí se dan. La frecuencia y naturaleza de las exploraciones se basará en las normas prácticas establecidas y se adaptarán a cada mujer.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC se puede reducir en caso de olvido de comprimidos, vómitos o diarrea, o de medicación concomitante.

Reducción del control del ciclo

Con los AOC puede producirse sangrado irregular (hemorragia intercurrente o manchado), en especial durante los primeros meses de uso. Por tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos. En usuarias de Linelle Diario, se notificó algún sangrado (hemorragia intercurrente o manchado) en más del 50% durante los primeros 6 meses de uso.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen después de ciclos previamente regulares, habrá que valorar una causa no hormonal y se adoptarán las medidas diagnósticas oportunas para excluir un proceso maligno o la gestación. Entre ellos, se incluye el legrado.

En algunas mujeres, la hemorragia por privación no aparece durante el intervalo sin comprimidos. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones que se describen en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. No obstante, si el AOC no se ha tomado según las instrucciones antes de la primera ausencia de la hemorragia por privación o si faltan dos hemorragias por privación, es necesario descartar el embarazo antes de continuar usando los AOC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones

Las interacciones entre AOC y otros fármacos pueden deteriorar la eficacia anticonceptiva y/o provocar hemorragia intercurrente y/o fallo anticonceptivo.

Reducción de la absorción: Los fármacos que incrementan la motilidad gastrointestinal, como metoclopramida, reducen la absorción de las hormonas.

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas, lo que aumenta el aclaramiento de las hormonas sexuales. Esos fármacos son derivados de la hidantoína (como la fenitoína), barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y, posiblemente, también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina. No deben tomarse hierbas medicinales que contengan hipérico junto con Linelle Diario comprimidos, ya que se podría perder la eficacia anticonceptiva. Se han descrito hemorragias intercurrentes y embarazos no deseados. El efecto inductor enzimático del hipérico puede persistir al menos durante 2 semanas después de interrumpir su administración.

También los inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, nevirapina), y combinaciones de ellos, se ha notificado que aumentan potencialmente el metabolismo hepático.

Las mujeres que reciban tratamiento con cualquiera de esos fármacos deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AOC. En caso de fármacos inductores de las enzimas hepáticas, el método de barrera debe usarse durante todo el tratamiento concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción. Si el tratamiento continúa después de terminar los comprimidos del envase del AOC, se debe comenzar el siguiente envase de AOC inmediatamente después del anterior, sin el intervalo habitual sin comprimidos.

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la co-administración con AOCs.

Los anticonceptivos orales interfieren con el metabolismo de otros fármacos. Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de AOC. Los AOC

inducen el metabolismo de lamotrigina, con lo que las concentraciones plasmáticas de este fármaco serán subterapéuticas.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4).

Por lo tanto, las usuarias de Linelle Diario deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos. Linelle Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos medicamentos.

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Pruebas analíticas

El uso de esteroides anticonceptivos influye en el resultado de algunos análisis, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) (como la globulina de unión a corticoesteroides y fracciones lipídicas o lipoproteicas), parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación de la sangre y la fibrinólisis. Por lo general, esos cambios se mantienen dentro del intervalo normal de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Linelle Diario no está indicado en el embarazo.

Si la mujer se queda embarazada mientras usa Linelle Diario comprimidos, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

No obstante, en la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha podido demostrar un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaban píldoras anticonceptivas antes del embarazo, ni efectos teratógenos con la ingestión no intencionada de las píldoras anticonceptivas al comienzo de la gestación.

El riesgo aumentado de TEV durante el periodo postparto debe considerarse cuando se vuelve a comenzar con Linelle Diario (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

Las píldoras anticonceptivas pueden influir en la lactancia, disminuyendo la cantidad de leche y cambiando su composición. Por tanto, no se recomienda usar anticonceptivos orales combinados hasta que la madre haya terminado de dar el pecho a su hijo. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. Esas cantidades pueden afectar al recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con Linelle Diario son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, depresión, alteración del humor, dolor de mamas, sensibilidad mamaria. Estas reacciones adversas ocurren en $\geq 1\%$ a $< 10\%$ de usuarias.

Las reacciones adversas graves son tromboembolismo arterial y venoso.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han agrupado las reacciones adversas de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia están definidos por la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas que han sido notificadas en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados incluyendo Linelle Diario es/son*:

Clase Órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, alteración del humor	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares			Tromboembolismo arterial (TEA), tromboembolismo venoso (TEV)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos el aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria, dolor de mamas	Aumento del tamaño de las mamas	Flujo mamario, flujo vaginal
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Pérdida de peso

*Se detalla el termino MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir ciertas reacciones adversas. No se detallan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben también tenerse en cuenta.

Descripción de las 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.

Se detallan a continuación las reacciones adversas con muy baja frecuencia o con aparición retardada de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de anticonceptivos orales combinados (ver también secciones 4.3 y 4.4):

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico del cáncer de mama está muy ligeramente aumentada entre las usuarias de AO. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global del cáncer de mama. No se conoce la causalidad con el uso de AOC. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras condiciones

- Riesgo aumentado de pancreatitis en mujeres con hipertrigliceridemia
- Hipertensión
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es conclusiva: ictericia y/o prurito relacionado a colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada a otosclerosis
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Problemas de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia a la insulina periférica
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

Interacciones

Pueden aparecer sangrado intercurrente y/o fallo anticonceptivo de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

La lecitina (de soja) (E322) puede causar reacciones alérgicas en casos muy raros.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han publicado casos de acontecimientos adversos graves por sobredosis. Los síntomas que puede causar la sobredosis son náuseas, vómitos y, en niñas jóvenes, una pequeña hemorragia vaginal. No hay antídoto, y el tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas

Código ATC: G03AA07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínica

Se han realizado estudios clínicos con 2498 mujeres de 18-40 años. El índice de Pearl global calculado a partir de esos estudios fue de 0,69 (intervalo de confianza del 95%: 0,30-1,36) basado en 15.026 ciclos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

Absorción

Después de la administración oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de 2,3 ng/ml se alcanzan en torno a 1,3 horas después de tomar un comprimido de Linelle 0,1 mg/0,02 mg. La biodisponibilidad es cercana al 100%..

Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco está presente como esteroide libre, aproximadamente el 65% se une específicamente a la SHBG y el 35% se une de forma inespecífica a la albúmina. El incremento de la concentración de SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la distribución relativa de levonorgestrel entre las distintas fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un incremento de la fracción unida a la SHBG y el descenso de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de levonorgestrel es de 129 l después de una sola dosis.

Biotransformación

Levonorgestrel se metaboliza por completo siguiendo las vías habituales del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 1,0 ml/min/kg, aproximadamente.

Eliminación

Las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida aproximada de 25 horas. Levonorgestrel no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar (heces) cercano a 1:1. La semivida de la excreción de los metabolitos es de 1 día.

Estado de equilibrio

Durante el uso continuado de Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, las concentraciones séricas de levonorgestrel aumentan alrededor de tres veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel depende de las concentraciones de SHBG en suero, que aumentan 1,5-1,6 veces durante el uso de estradiol. Por tanto, la tasa de aclaramiento del suero y el volumen de distribución se reducen ligeramente en el estado de equilibrio (0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l).

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe con rapidez y completamente. Las concentraciones séricas máximas de alrededor de 50 pg/ml se alcanzan en torno a 1-2 horas después de tomar un comprimido de Linelle Diario. Durante la absorción y el metabolismo hepático de primer paso, el etinilestradiol se metaboliza ampliamente con una biodisponibilidad oral media de en torno al 45% (variación interindividual en torno al 20%-65%).

Distribución

El etinilestradiol se une en un gran porcentaje (aproximadamente del 98%) pero inespecíficamente a la albúmina sérica, e induce un incremento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónico o sulfato en suero. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones de etinilestradiol en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de en torno a 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.

El etinilestradiol no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar de 4:6 y su semivida es de 1 día, aproximadamente.

Estado de equilibrio

La concentración de etinilestradiol en suero aumenta alrededor de dos veces después del uso continuado de Linelle Diario comprimidos. Debido a la semivida variable de la fase terminal del aclaramiento sérico y a la administración diaria, las condiciones en equilibrio se alcanzan aproximadamente en una semana.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción) no han demostrado otros efectos aparte de los que se pueden explicar por el perfil hormonal conocido del etinilestradiol y el levonorgestrel.

No obstante, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de estrógenos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos de principio activo (comprimidos de color rosa)

Lactosa

Povidona K -30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

Opadry II rosa:

Alcohol polivinílico

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 3350

Laca de aluminio roja (E129)

Lecitina (E322)

Óxido de hierro rojo (E172)

Laca de aluminio azul (E1329)

Comprimidos de placebo (comprimidos blancos)

Lactosa

Povidona K -30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

Opadry II blanco:

Alcohol polivinílico

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 3350

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de lámina de aluminio rompible a presión y película de PVC/PVDC.

Se comercializa en cajas de 1, 3 y 6 envases (blísters), cada uno de los cuales contiene 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Theramex Ireland Limited
Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71768

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

Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020