

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nhytideta 0,075 mg/0,02 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de color blanco contiene 0,075 mg de gestodeno y 0,020 mg de etinilestradiol

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 59,12 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos redondos, blancos, con un diámetro de 5,7 mm aproximadamente. Los comprimidos de color blanco están grabados con una "C" en una cara y con "34" en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, en el orden indicado en el envase. Se tomará un comprimido diario durante 21 días. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos, durante el cual se producirá una hemorragia por privación. Habitualmente ésta comienza en los días 2-3 después de la toma del último comprimido, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

*Cómo iniciar la toma de Nhytideta*

*Sin uso previo de anticonceptivos hormonales en el mes anterior*

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

*Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (ACO), anillo vaginal o parche*

La mujer debe empezar a tomar Nhytideta el día siguiente a la toma del último comprimido activo que estaba tomando previamente de píldoras anticonceptivas pero, como muy tarde, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos de placebo de su píldora anticonceptiva previa. En caso de que se haya utilizado un anillo vaginal o un parche, la mujer debe

empezar la toma de Nhytideta preferiblemente el mismo día de la retirada, pero como muy tarde cuando coincidiera con la siguiente aplicación.

*Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (minipíldora, inyección, implante), o de un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU):*

La mujer puede cambiar en cualquier día de la toma de la minipíldora. El primer comprimido debe tomarse al día siguiente de la toma de cualquier comprimido del envase de la minipíldora. Si se trata de un implante o un SIU, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección, pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

*Tras un aborto en el primer trimestre*

La usuaria puede comenzar de inmediato. Cuando lo haga así, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

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

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

Se debe aconsejar a la mujer que no esté en período de lactancia que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de las píldoras, o bien la mujer tiene que esperar a su primer periodo menstrual.

*Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido*

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

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

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo- hipófisis- ovario. En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

*Semana 1*

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la usuaria del intervalo usual libre de toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

*Semana 2*

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

*Semana 3*

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía del intervalo libre de toma de comprimidos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no

necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la usuaria haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la usuaria que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. El siguiente envase debe comenzarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que la usuaria presente hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado (spotting) o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la usuaria que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la usuaria olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal libre de toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

#### *Consejos en caso de trastornos gastrointestinales*

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, debe tomarse un comprimido nuevo (de reemplazo) lo antes posible. Este nuevo comprimido debe tomarse dentro de las 12 horas siguientes a la hora de la toma habitual, si es posible. Si han pasado más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en el apartado “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

#### *Cómo retrasar periodos*

Para retrasar un periodo, la usuaria debe continuar con el siguiente envase de Nhytideta sin realizar el intervalo libre de toma de comprimidos. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta el final del segundo envase. Durante la extensión la usuaria puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de Nhytideta se reanuda tras el intervalo habitual de 7 días sin toma de comprimidos.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la usuaria está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo libre de toma de comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente hemorragia por disrupción y manchado (spotting) durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

### **4.3. Contraindicaciones**

No se deben utilizar AHCs con las siguientes afecciones.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).

- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave
    - dislipoproteinemia intensa
  - Pancreatitis actual o anterior si está asociada a hipertrigliceridemia grave
  - Tumores malignos conocidos o sospechados influenciados por esteroides sexuales (por ejemplo, en los órganos genitales o las mamas)
  - Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
  - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos benignos o malignos
  - Hemorragia vaginal no diagnosticada
  - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Nhytideta está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, (ver sección 4.4 y 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 Nhytideta.

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 Nhytideta.

En caso de TEV o TEA sospechado o confirmado, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar el tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

##### Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Nhytideta pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Nhytideta, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

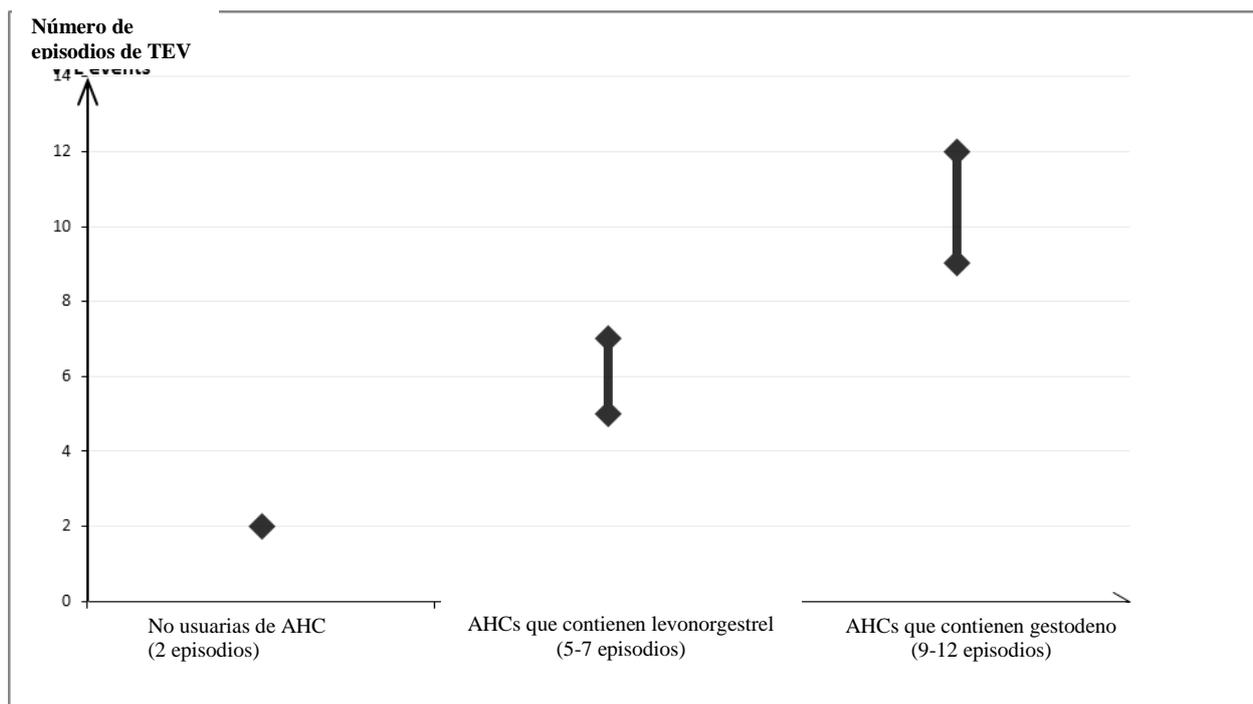
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima<sup>1</sup> que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6<sup>2</sup> en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

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

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

### 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.

### 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).

Nhytideta 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
------------------	------------

<sup>1</sup> Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos del estudio epidemiológico, mediante riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel.

<sup>2</sup> Punto medio del rango de 5-7 por 10.000 WY, basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente al no uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.  Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos 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 Nhytideta.
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 inflamatoria intestinal 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 disnea 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. “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos 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 a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

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

En ciertos estudios epidemiológicos se ha 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 las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Nhytideta está contraindicado si una mujer tiene 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**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
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 <sup>2</sup> ).	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.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico 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.

### **Alanina aminotransferasa elevada**

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5)

### **Tumores:**

#### *Cáncer cervical*

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de ACO a largo plazo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible al efecto producido por los factores de confusión como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (VPH).

### *Cáncer de mama*

Mediante un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR= 1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están usando actualmente ACO. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los ACO. El cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años. El exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de ACO es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama.

En estos estudios no se ofrecen evidencias de las causas. El patrón observado del incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de ACO, a los efectos biológicos de los ACO o a una combinación de ambos. Por otro lado, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de ACO tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de ACO.

### Tumores hepáticos

En raras ocasiones se han comunicado tumores hepáticos benignos y malignos en usuarias de ACO. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman ACO y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

### **Otras afecciones**

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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de Nhytideta hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. Las hormonas esteroides pueden ser mal metabolizadas en pacientes con insuficiencia hepática.

Durante el empleo de ACO se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de ACO, entonces es prudente que el médico retire el ACO y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de ACO si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de ACO: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

Los ACO pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen ACO.

Durante el uso de ACO se ha comunicado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia (ver sección 4.5 interacciones), de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

Se puede producir cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen ACO. 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

Los preparados de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se deben utilizar mientras tomo Nhytideta debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de Nhytideta (ver sección 4.5).

Nhytideta 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

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Nhytideta, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Nhytideta 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.

### **Reducción de la eficacia**

La eficacia de los ACO puede disminuir si la usuaria olvida tomar algún comprimido, si presenta trastornos gastrointestinales, o si toma alguna medicación concomitante (ver la sección 4.5).

### **Irregularidades en el control del ciclo**

Durante el empleo de cualquier ACO se puede producir sangrado intermenstrual (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir procesos malignos o embarazo, que pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante el intervalo libre de toma de comprimidos. Si el ACO se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el ACO no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar con el uso del ACO.

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

Nota: La información de prescripción de medicamentos concomitantes debe ser consultado para identificar posibles interacciones.

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Nhytideta 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 esta combinación de medicamentos. Nhytideta puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

### **Efecto de otros medicamentos sobre Nhytideta**

Las interacciones pueden ocurrir con fármacos que inducen enzimas microsomales que puede resultar en aumento de la compensación de las hormonas sexuales y que pueden conducir a sangrado y / o fallo del método anticonceptivo.

### **Administración**

La inducción enzimática ya se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente en unas pocas semanas. Tras el cese de la terapia con medicamentos la inducción enzimática puede ser mantenida durante aproximadamente 4 semanas.

### **Tratamiento a corto plazo**

Las mujeres en tratamiento con fármacos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método de anticoncepción además del COC. El método de barrera debe ser utilizado durante todo el tiempo de la terapia concomitante durante 28 días después de su interrupción.

Si la terapia con medicamentos sigue después de terminar con los comprimidos en el envase de AOC, el siguiente envase de AOC se debe comenzar de inmediato.

### **El tratamiento a largo plazo**

En las mujeres en tratamiento a largo plazo con principios activos inductores enzimáticos, no hormonal, se recomienda método anticonceptivo.

Sustancias que aumentan la eliminación de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por la enzima-inducción), por ejemplo:

Los barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y ritonavir medicamentos contra el VIH, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (*Hypericum perforatum*). *Las siguientes interacciones se han reportado en la literatura:*

Las sustancias con efectos variables en la compensación de los AOC

Cuando se administran a la vez con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes VIH / VHC debe ser consultado para identificar interacciones potenciales y las recomendaciones relacionadas. En caso de duda, un método anticonceptivo de barrera adicional debe ser utilizado.

Efectos de Nythideta sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo lamotrigina).

### *Pruebas analíticas*

La utilización de anticonceptivos orales puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función, tiroidea, adrenal y renal; Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Nhytideta no está indicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Nhytideta se debe suspender su administración inmediatamente.

Estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de padecer defectos congénitos en hijos de mujeres que han empleado ACO antes de la gestación, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron ACO de forma inadvertida durante el embarazo.

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

### Lactancia

La lactancia puede verse influida por ACO ya que pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Se han identificado pequeñas cantidades de anticonceptivos orales y/o sus metabolitos en la leche materna de madres lactantes y se han comunicado algunos efectos adversos en el niño, como ictericia y aumento de las mamas. Por tanto, generalmente no se debe recomendar el uso de ACO hasta finalizar el periodo de lactancia.

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

Gestodeno/etinilestradiol tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia ( $> 1/10$ ) son hemorragia irregular, náuseas, aumento de peso, tensión mamaria y cefalea. Se producen normalmente al inicio del tratamiento y son pasajeras.

<b>Clasificación del sistema de órganos</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1.000</math>)</b>	<b>Muy raras (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Nerviosismo			Corea
Trastornos oculares	Irritación ocular al llevar lentes de contacto Trastornos visuales			
Trastornos del oído y del laberinto			Otosclerosis	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	Colelitiasis	Pancreatitis

<b>Clasificación del sistema de órganos</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1.000</math>)</b>	<b>Muy raras (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Cloasma	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia		
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión	Tromboembolismo venoso Trastornos tromboembólicos arteriales	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Aumento de peso Retención de líquidos			
Trastornos del sistema inmunológico			Lupus eritematoso	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia irregular Amenorrea Hipomenorrea Tensión mamaria		Cambios en la secreción vaginal	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Depresión Irritabilidad			

En mujeres que usan ACO se ha comunicado los siguientes acontecimientos adversos, ver secciones 4.3 y 4.4.

- Tromboembolismo venoso, es decir, i.e. trombosis profunda de la vena de la pierna o pélvica y embolia pulmonar.
- Trastornos tromboembólicos arteriales
- Tumores en el hígado
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama se incrementa muy ligeramente entre las usuarias de ACO. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el gran número es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. La causalidad con el uso de ACO es desconocida. Para más información, consulte las secciones 4.3 y 4.4.

#### Interacciones

Sangrado por disrupción y / o falla del método anticonceptivo puede ser el resultado de interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anticonceptivos hormonales sistémicos, progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Código ATC: G03 AA10

El índice de Pearl global (embarazos debidos a fallo del método + embarazos debidos a fallo de la paciente) para el etinilestradiol/gestodeno 20/75 microgramos es de 0,31 (límite superior del intervalo de confianza del 95%: 0,59). El índice de Pearl para el fallo del método es de 0,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%: 0,36).

El efecto anticonceptivo de los ACO se basa en la interacción de diversos factores. El más importante de estos factores es la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### **Gestodeno**

###### Absorción

El gestodeno administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1 hora después de una administración única, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 4 ng/ml. La biodisponibilidad es aproximadamente del 99%.

###### Distribución

El gestodeno se fija a la albúmina plasmática y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1-2% de las concentraciones plasmáticas totales de gestodeno están presentes como esteroide libre, mientras que el 50-70% se fija específicamente a la SHBG. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol influye sobre la proporción de gestodeno fijado a proteínas plasmáticas, produciendo un aumento de la fracción unida a la SHBG y una disminución de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de gestodeno es de 0,7 l/kg.

###### Biotransformación

El gestodeno es metabolizado completamente por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La tasa de aclaramiento del plasma es de 0,8 ml/min/kg. No se encontró ninguna interacción cuando se administró conjuntamente gestodeno con etinilestradiol.

###### Eliminación

Los niveles plasmáticos de gestodeno disminuyen en dos fases. La fase terminal de disposición se caracteriza por una semivida de 12 – 15 horas.

El gestodeno no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción de 6:4.

La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La farmacocinética del gestodeno está influida por los niveles plasmáticos de SHBG, que se triplican cuando se administra junto con etinilestradiol. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del gestodeno aproximadamente se cuadruplican, alcanzando el estado estacionario durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

### **Etinilestradiol**

#### Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 80 pg/ml en 1-2 horas. La biodisponibilidad completa, resultando de la conjugación pre-sistémica y el metabolismo de primer paso, es de aproximadamente el 60%.

#### Distribución

Durante la lactancia, el 0,02% de la dosis materna diaria pasa a la leche materna.

El etinilestradiol se une en gran medida no específicamente a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98,5%), e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 l/kg.

#### Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación pre-sistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de aproximadamente 5 ml/min/kg.

#### Eliminación

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la última con una semivida de 24 horas. El etinilestradiol no se excreta sin metabolizar, siendo excretados sus metabolitos por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

El estado estacionario se produce después de 3-4 días, y los niveles plasmáticos de etinilestradiol son un 30-40% más altos que con una sola dosis.

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

El etinilestradiol y el gestodeno no son genotóxicos. En estudios de carcinogenicidad con etinilestradiol solo o en combinación con varios progestágenos no se indica ningún riesgo carcinogénico en particular a las mujeres cuando se usa según se indica para la anticoncepción. Sin embargo, hay que señalar que las hormonas sexuales aumentar el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

En estudios de toxicidad reproductiva sobre la fertilidad, el desarrollo del feto o la capacidad reproductiva con etinilestradiol solo o en combinación con progestágenos no se revelaron efectos adversos para los seres humanos cuando se utiliza como se recomienda.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Povidona K-30

Estearato de magnesio

Polacrilin potasio.

### **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVdC-Al transparente a ligeramente opaco transparente.

Presentación del envase:

1 x 21 comprimidos

3 x 21 comprimidos

6 x 21 comprimidos

No todos los envases pueden estar comercializados.

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

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Leon Farma, S.A

Pol. Ind. Navatejera

C/ La Vallina s/n, 24008-Navatejera, León.

España

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

80269

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

Abril 2017

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

Febrero 2019

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/>