

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levesialle 0,10 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,10 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 89,38 mg de lactosa anhidra.

En el recubrimiento con película están presentes laca de aluminio allura (E129) y lecitina de soja.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos rosas, redondeados y con un diámetro aproximado de 5,7 mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

En la decisión de prescribir Levesialle se debe tener en cuenta los factores de riesgo individuales de la mujer, particularmente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo es el riesgo de TEV de Levesialle comparado con otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

Uso oral.

Posología

Cómo usar Levesialle

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario, en el orden que se indica en el blíster. Se debe tomar un comprimido diariamente durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza tras un intervalo de 7 días sin comprimidos, tiempo durante el cual se produce la hemorragia por privación. Esta hemorragia suele dar comienzo 2–3 días después de tomar el último comprimido y es posible que no haya cesado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar el uso de Levesialle

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal (en el mes anterior):

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual).

Está permitido empezar en los días 2-5, pero en ese caso, se recomienda el uso de un método de barrera adicional durante los 7 primeros días del ciclo.

- Para sustituir a un método anticonceptivo oral combinado (anticonceptivos orales combinados (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Levesialle preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo, pero a más tardar al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la finalizar la toma de los comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar a tomar Levesialle preferentemente el día de su extracción o a más tardar, cuando se hubiera tenido que volver a aplicar el parche o anillo.

- Para sustituir un método basado exclusivamente en progestágenos (comprimidos, inyección o implante basado sólo en progestágenos) o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI)

La mujer puede sustituir cualquier día el comprimido basado sólo en progestágenos (si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su extracción y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección) pero, en todos estos casos, se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que empiece entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si comienza más tarde, se aconsejará a la mujer que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo ante de iniciar el uso de AOC, o bien esperar hasta su primer periodo menstrual.

- Para mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6

Procedimiento a seguir en caso de no tomar algún comprimido

Levesialle contiene muy baja dosis de ambas hormonas, por tanto, si olvida tomar algún comprimido, el margen de eficacia de anticoncepción será pequeño.

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

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

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

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

- Semana 1

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

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del periodo de 7 días de descanso sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

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

- **Semana 3**

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

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

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

Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de vómitos o diarrea grave, 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, se debe tomar un nuevo comprimido lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual a la que se toman los comprimidos.

Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase de Levesialle sin un período de descanso sin comprimidos. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta que se terminen los comprimidos del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar manchado o hemorragia por privación. Posteriormente, la toma regular de Levesialle se reanuda tras el período habitual de 7 días de descanso sin comprimidos.

Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte el siguiente período de descanso sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente manchado y hemorragia por privación durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben emplear en presencia de cualquiera de los cuadros que se indican a continuación. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p.ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal y como la resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina II, 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.: ataque isquémico transitorio (AIT)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulantes 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 algún factor de riesgo grave como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - Hipertensión Severa
 - Dislipoproteinemia severa

- Presencia o antecedentes de pancreatitis, si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Levesialle está contraindicado en el uso concomitante con 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

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionarán a continuación está presente, se deberá comentar con la mujer la idoneidad de Levesialle.

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 Levesialle.

Levisialle puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio allura (E129) y laca de índigo carmín (E132).

Trastornos circulatorios

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo para la enfermedad arterial o venosa, respectivamente, también puede constituir una contraindicación. La posibilidad de la terapia anticoagulante también debe tenerse en cuenta. Las usuarias de AOC deben contactar con su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de la trombosis, el uso de AOC se debe interrumpir. En este caso se debe de iniciar un tratamiento con un anticonceptivo alternativo adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

El aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

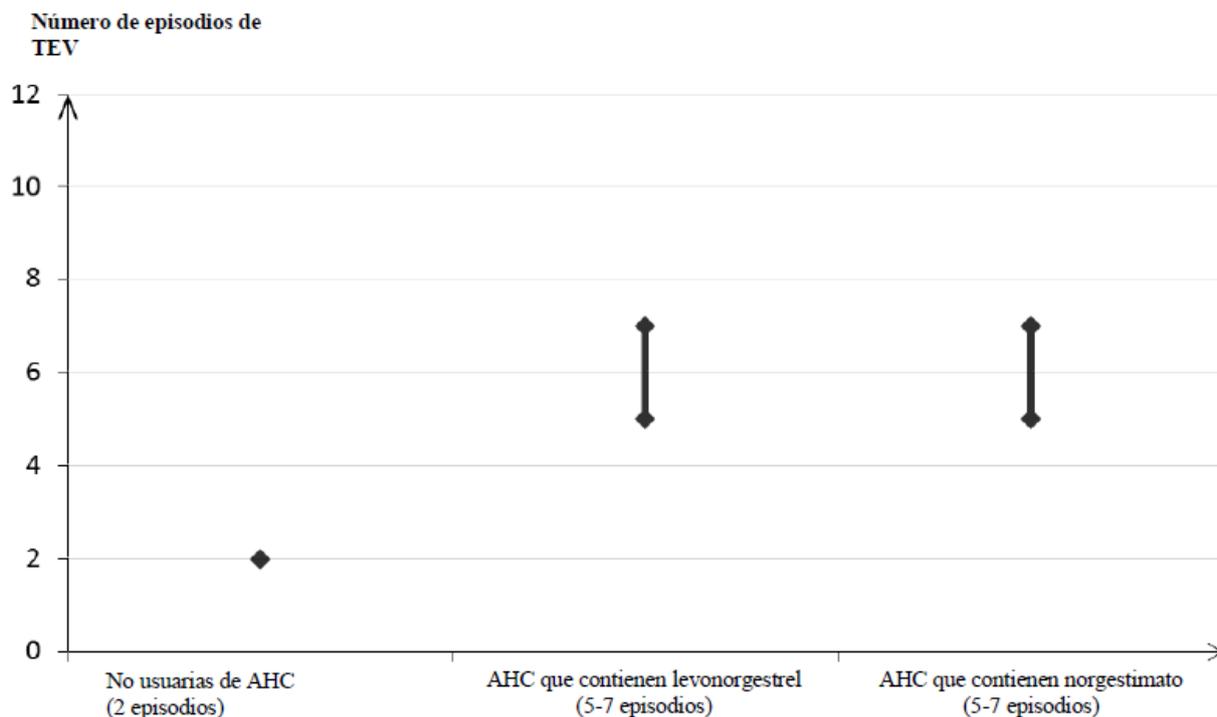
El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar cualquier medicamento 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 Levesialle, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). Se estima que cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene Levonorgestrel, aproximadamente 6¹ desarrollarán TEV en un año.

Este número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo de postparto.

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).

Levesialle 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

Factores 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.
Inmovilidad prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	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

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.	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 Levesialle
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 debe ser derivada 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 a 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 las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Levesialle 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.

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, a la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha asociado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino al uso de AOC durante largos períodos de tiempo, sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la discontinuación de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC o que los han tomado recientemente es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan datos sobre las causas.

El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han usado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

En raros casos se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras situaciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. La discontinuación inmediata del uso de AOC sólo está justificada en estos casos raros. Si durante el uso de un AOC en pacientes con hipertensión preexistente se observan valores constantemente elevados de la presión arterial o un

aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial, puede reanudarse la toma de AOC si se considera apropiado.

Se ha notificado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, pero los datos relativos a su asociación con los AOC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con la colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis.

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

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la discontinuación del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o un prurito asociado a colestasis que se hayan manifestado previamente durante un embarazo, o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación de los AOC.

Aunque los AOC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos que indiquen que sea necesario alterar la pauta terapéutica en diabéticas que usan AOC a dosis bajas (con $< 0,05$ mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

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

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras están tomando AOC.

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.

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

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Levesialle, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse 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 Levesialle 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 que 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.

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). 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).

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, p. ej. en caso de olvido de la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos activos (ver sección 4.2) o uso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a sangrados irregulares (manchado o hemorragia por privación), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen tras ciclos previos regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante la fase de descanso sin comprimidos. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas indicaciones antes de producirse la primera falta de hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar tomando el AOC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

Efectos de otros medicamentos sobre Levesialle

Las interacciones pueden producirse con medicamentos que inducen las enzimas microsomales, dando como resultado un incremento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden producir hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción.

Acción

La inducción enzimática se puede observar a los pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa a las pocas semanas. Tras el cese del tratamiento, la inducción enzimática puede mantenerse alrededor de 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional al AOC. El método de barrera se debe utilizar durante todo el tiempo que se esté con el tratamiento concomitante y durante los 28 días posteriores a su cese. Si el tratamiento continúa cuando se ha llegado al final del envase del AOC, se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase de AOC sin hacer el habitual intervalo sin comprimidos.

Tratamiento a largo plazo

Se recomienda un método anticonceptivo no-hormonal fiable en aquellas mujeres en tratamiento a largo plazo con sustancias activas inductoras enzimáticas.

Las siguientes interacciones han sido comunicadas a través de la literatura médica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs (disminuyendo la eficacia de los AOCs por inducción enzimática), ej.:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidona, rifampicina y medicación para el VIH: ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan el remedio herbal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de AOCs

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

Por tanto, se debe de consultar la información de prescripción de medicaciones VIH/VHC concomitantes para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, la paciente en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOCs (inhibidores enzimáticos)

Se desconoce la relevancia clínica de las potenciales interacciones con inhibidores enzimáticos. La administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 puede incrementar la concentración plasmática de estrógeno, progestágeno o de ambos.

Se ha observado que una dosis de 60 a 120 mg/día de etoricoxib incrementa la concentración plasmática de etinilestradiol de 1.4 a 1.6 veces, respectivamente cuando se administra concomitantemente con un anticonceptivo oral combinado que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de Levesialle sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos y tisulares pueden aumentar (p.ej., ciclosporina) o disminuir (p.ej., lamotrigina).

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol está inhibiendo el aclaramiento de sustratos CYP1A2, conduciendo a un débil (p.ej., teofilina) o moderado (p.ej., tizanidina) incremento de sus concentraciones plasmáticas.

Interacciones farmacodinámicas

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

Por tanto, las mujeres que tomen Levesialle deben cambiar aun método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágenos solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos. Levesialle puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos medicamentos.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Levesialle no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Levesialle, debe suspenderse su administración inmediatamente.

Algunos estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados 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 Levesialle (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche materna y alterar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el uso de AOC hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOC pueden eliminarse a través de la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Levesialle sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente es la cefalea (en el 17-24 % de las usuarias de Levesialle).

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante el uso de levonorgestrel/etinilestradiol:

Sistema orgánico	Frecuentes ($\geq 1/100$ y < 10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $1/100$)	Raras ($> 1/10.000 < 1/1.000$)
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, dolor abdominal	Vómitos, diarreas	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Retención de fluidos	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Migrañas	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria, dolor mamario	Aumento del tamaño de las mamas	Secreción mamaria, secreción vaginal
Trastornos de la piel y del tejido	Rash	Urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos graves en las mujeres usuarias de AOC, que se detallan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, migraña, endometriosis, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica;
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC es ligeramente mayor. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Interacciones

La interacción con otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales puede dar como resultado un sangrado por privación y/o un fallo anticonceptivo (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas serias por sobredosis. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse este caso son: náuseas, vómitos y, en las chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: G03AA07.

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la intención de diversos factores; los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en el moco cervical.

Se han realizado estudios clínicos en 1.477 mujeres, con edades comprendidas entre los 17 y 49 años. El índice de Pearl calculado de estos ensayos fue 0,84 basado en 13 ciclos de tratamiento por año.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

La absorción del etinilestradiol, mediante la administración oral, es rápida y completa. El pico de concentración plasmática de 50 pg/ml se alcanza al cabo de 1-2 horas después de la administración de Levesialle. Durante la absorción y primer paso hepático, el etinilestradiol es metabolizado extensamente, obteniendo una biodisponibilidad oral media del 45 % (variación interindividual del 20- 65%).

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida (98 % aproximadamente) pero no de manera específica, a la albúmina plasmática, y produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. El volumen aparente de distribución del etinilestradiol es 2,8-8.6 l/kg

Biotransformación

El etinilestradiol está sujeto a una conjugación pre-sistémica, tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formando varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónidos o sulfatos en el suero. El aclaramiento plasmático es de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles de etinilestradiol en plasma disminuyen en dos etapas, que se caracterizan por una vida media de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.

Etinilestradiol no se elimina en forma inalterada. Los metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar y la proporción en la que lo hacen es de 4:6. La semivida es de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado estacionario

La concentración de etinilestradiol en suero aumenta aproximadamente dos veces después la administración continua de Levesialle comprimidos. Debido a la variable de vida media de la fase terminal en el aclaramiento plasmático y la administración diaria, el estado estacionario se alcanza en aproximadamente una semana.

Levonorgestrel

Absorción

Tras la administración oral, levonorgestrel se absorbe de manera rápida y completa. Las concentraciones séricas máximas de concentraciones de 2,3 ng/ml se alcanzan alrededor de la 1,3 horas tras la administración de Levesialle. La biodisponibilidad es cercana al 100 %.

Distribución

El levonorgestrel se une a la globulina sérica y a globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco, está como esteroide libre, aproximadamente el 65% está unido específicamente a SHBG y aproximadamente el 35% está unido de manera no específica a la albúmina. El etinilestradiol induce el aumento de la concentración de SHBG, influyendo en la distribución relativa de levonorgestrel en las distintas fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un aumento en la fracción unida a SHBG y una disminución en la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente de levonorgestrel es de 129 l tras la administración de una dosis única.

Biotransformación

El levonorgestrel se metaboliza completamente por las vías típicas de metabolización de los esteroides. La tasa de aclaramiento metabólico en plasma es de aproximadamente 1,0 ml / min / kg.

Eliminación

Los niveles de levonorgestrel en plasma disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una vida media aproximada de 25 horas. Levonorgestrel no se excreta en forma inalterada. Los metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar (heces) en una proporción 1:1. La vida media de excreción de metabolitos es de 1 día.

Condiciones en estado estacionario

Durante el uso continuo de Levesialle comprimidos, los niveles séricos de levonorgestrel aumentan aproximadamente tres veces, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética del levonorgestrel está influenciada por los niveles séricos de SHBG, los cuales aumentan de 1,5 a 1,6 veces durante el uso de estradiol. Por lo tanto, la tasa de aclaramiento sérico y el volumen de distribución se reducen ligeramente en estado de equilibrio (0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva) no relevaron otros más efectos que aquellos que pueden ser explicados en base al perfil hormonal conocido del etinilestradiol y del levonorgestrel.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de las hormonas.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que levonorgestrel y etinilestradiol tienen efectos reproductivos y pueden suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra

Povidona K-30 (E1201)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

- Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203)
- Talco (E553b)
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol 3350
- Laca de aluminio allura (E129)
- Lecitina de soja (E322)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Laca de aluminio índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El medicamento está disponible en envases de 1 x 21 comprimidos, 3 x 21 comprimidos, 6 x 21 comprimidos, y 13 x 21 comprimidos. Blísteres con lámina de aluminio de apertura mediante presión y película de PVC/PVDC.

Contiene calendarios para cada blíster.

Cada blíster contiene 21 comprimidos.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El levonorgestrel y el etinilestradiol pueden representar un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). Los medicamentos no utilizados o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare S.L
Avda. de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares,
Guadalajara (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020