

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 48,23 mg de lactosa, 14,384 mg de sacarosa y 114,89 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

De color rosa, redondo, biconvexo, plano por ambas caras, de 5.6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

En la decisión de prescribir Levonorgestrel/Etinilestradiol 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 Levonorgestrel/Etinilestradiol comparado con otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración

Vía oral

Cómo tomar Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo

Los comprimidos se deben tomar por vía oral en el orden que se indica en el envase tipo blíster, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario. Se debe tomar un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada envase sucesivo se empezará a usar después de un intervalo sin toma de comprimidos de 7 días, durante el cual suele producirse hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de tomar el último comprimido y puede no haber terminado hasta que se empiece el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo

Si no se han utilizado anteriormente anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (= el primer día de su menstruación).

Se permite comenzar en los días 2-5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar un método de barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.

Cambio de otro anticonceptivo oral combinado (AOC, anillo vaginal, parche transdérmico)

El uso de los comprimidos de Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo comienza, preferiblemente, al día siguiente de tomar el último comprimido activo del AOC previo (o después de retirar el anillo o el parche) pero, como muy tarde, al día siguiente de una pausa habitual sin comprimidos (sin anillo o sin parche) o del último comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal previo.

Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (píldora oral, inyección, implante) o sistema de liberación intrauterino (SLI)

La mujer puede cambiar a los comprimidos de Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo cualquier día de la toma de la píldora sólo con progestágeno (en caso de un implante o de un SLI, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable, en el momento en que correspondería la siguiente inyección) pero se aconsejaría en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre

Los comprimidos pueden empezar a tomarse inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva.

Después de un parto o de un aborto en el segundo-tercer trimestre

En caso de lactancia, ver sección 4.6. Embarazo y lactancia.

El uso de los comprimidos comienza entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.

Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, debe descartarse que se haya producido un embarazo antes de comenzar a usar de nuevo el AOC, o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

Procedimiento a seguir en caso de olvido de algún comprimido

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 e ingerir 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 supresión 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 período 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. Si la mujer no toma correctamente los comprimidos o 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 período 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 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, 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 período normal de descanso sin comprimidos se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de vómitos o diarrea importante, la absorción de los principios activos puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se deberá tomar un nuevo comprimido en cuanto sea posible. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales necesarios de otro envase. Si no han transcurrido más de 12 horas, la mujer deberá seguir el consejo para comprimidos olvidados.

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

Para retrasar un periodo, se deberá comenzar un nuevo envase inmediatamente después de terminar el envase actual, sin hacer una pausa. Los periodos se pueden retrasar tanto como se desee, pero no más tarde del final del segundo envase. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intercurrente o manchado.

Posteriormente, se reanuda la toma habitual de Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo 0,1 mg/0,02 mg comprimidos después de la pausa habitual de 7 días sin comprimidos.

Si la mujer desea cambiar la fecha de inicio de su periodo a otro día de la semana, puede acortar la siguiente pausa sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más breve sea la pausa, mayor es el riesgo

de que no haya hemorragia por privación y que aparezca una hemorragia intermenstrual o manchado con el segundo envase (igual que sucede cuando se retrasa un periodo).

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben usarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se indican a continuación. El producto debe interrumpirse inmediatamente si apareciera cualquiera de las afecciones por primera vez durante el uso de AOC.

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

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (por ejemplo, infarto de miocardio) o afección prodrómica (por ejemplo, angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión 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 (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Levonorgestrel/Etnilestradiol Aristo está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbunir/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 Levonorgestrel/etinilestradiol.

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 Levonorgestrel/etinilestradiol.

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)

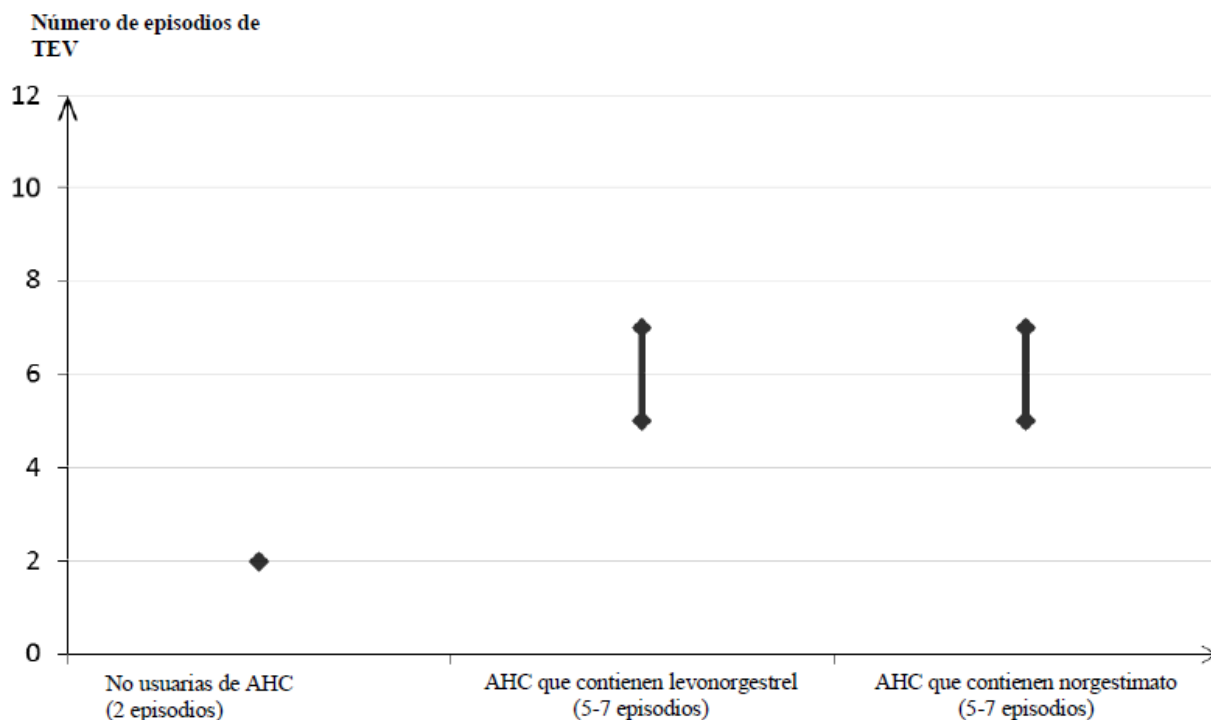
El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel (incluyendo Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo), norgestimato o norethisterona) se asocian con el riesgo más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

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

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de 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, por ejemplo, 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).

Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo 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 utilizar otro método anticonceptivo para evitar un
Nota: La inmovilización temporal,	utilizar otro método anticonceptivo para evitar un

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.	embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, 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 “Fertilidad, 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 (por ejemplo, “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (por ejemplo, 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 (por ejemplo, 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). Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo 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.

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factores de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.

- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

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).

Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos 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 AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. 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 AOC 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 un diagnóstico más temprano de cáncer de mama 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 raras ocasiones se han comunicado tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras situaciones

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

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

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

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión de los AOC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica y/o un prurito asociado a colestasis que hayan manifestado previamente durante el 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 hay indicios de que sea necesario alterar el régimen de tratamiento en mujeres diabéticas que usen AOC en dosis bajas (< 0.05 mg de etinilestradiol). En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, especialmente durante la etapa inicial del uso de AOC.

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

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a desarrollar 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.

Exploración/ consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con este medicamento, se debe realizar una historia médica 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 este medicamento 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.

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).

Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir si la usuaria olvida tomar algún comprimido (ver sección 4.2), si presenta trastornos gastrointestinales, o si toma alguna medicación concomitante (ver sección 4.5).

Reducción del control de los ciclos

Durante el empleo de cualquier AOC se puede producir sangrados irregulares (manchado o hemorragia por privación), 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, infecciones o embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres puede no producirse la hemorragia por privación durante el intervalo libre de toma de comprimidos. Si el AOC se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC 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 AOC.

Advertencias sobre excipientes

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

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 114,89 mg de sodio por comprimido; equivalente a 5,74 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: se ha de consultar la información de ficha técnica de la medicación concomitante para identificar interacciones potenciales.

Efecto de otros medicamentos sobre Levonorgestrel/Etinilestradiol Aristo

Pueden producirse interacciones entre anticonceptivos orales y medicamentos inductores de las enzimas microsomales dando como resultado un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, pudiendo producir hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción.

Acción

La inducción enzimática puede observarse tras pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima suele darse generalmente tras unas pocas semanas. Tras el cese del tratamiento, la inducción enzimática puede sostenerse alrededor de 4 semanas.

Tratamientos a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben usar temporalmente un método anticonceptivo de barrera adicional al AOC. El método de barrera se debe usar durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante y durante los 28 días posteriores al cese del tratamiento. Si el

tratamiento continúa cuando se ha llegado al final del envase del AOC, se debe comenzar inmediatamente el siguiente envase de AOC, descartando los comprimidos de placebo.

Tratamientos a largo plazo

Se recomienda a las mujeres en tratamiento a largo plazo con sustancias activas inductoras enzimáticas la utilización de otro método anticonceptivo no-hormonal fiable.

Se han comunicado las siguientes interacciones a través de la literatura médica:

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOCs (disminuyen 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 efecto variable sobre el aclaramiento de AOCs

Cuando se co-administran AOCs con muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones de inhibidores del 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 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 Levonorgestrel/etinilestradiol 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 debil (ej.: teofilina) o moderado (ej.: tizanidina) incremento de sus concentraciones plasmáticas.

Interacciones farmacodinámicas

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

Por tanto, los usuarios de Levonorgestrel/etinilestradiol deben cambiar a otra alternativa el método de anticoncepción (por ej., métodos no hormonales o tratamientos con progestágenos solamente) antes de empezar el tratamiento con estos medicamentos. El tratamiento con Levonorgestrel/etinilestradiol se puede retomar dos semanas después de haber completado la terapia con la combinación de los 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

Este medicamento no está indicado en el embarazo.

Si la mujer se queda embarazada mientras usa Levonorgestrel/Etinilestradiol debe suspender el tratamiento 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 este medicamento (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 Levonorgestrel/Etinilestradiol 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 este medicamento).

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

Órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1000$)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	

Trastornos psiquiátricos	Depresión, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Migraña	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido	Erupción	Urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mamas, sensibilidad en las mamas	Hipertrofia de las mamas	Secreción mamaria, flujo vaginal

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 tromboembólico 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.

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.

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

Interacciones

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Según la experiencia general con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en 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 interacción 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 de 0,84 basado en 13 ciclos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Levonorgestrel

Absorción

Levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de 2,3 ng/ml se alcanzan en torno a 1,3 horas después de tomar una única dosis de este medicamento. La biodisponibilidad del levonorgestrel tras la administración oral es cercana al 100%.

Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco está presente como esteroide libre, aproximadamente el 65% se une específicamente a la SHBG y aproximadamente el 35% se une de forma inespecífica 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

Levonorgestrel se metaboliza por completo siguiendo las vías habituales del metabolismo 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 continuado de Levonorgestrel/Etinilestradiol comprimidos, las concentraciones séricas de levonorgestrel aumentan alrededor de tres veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel depende de las concentraciones de SHBG en suero, que aumentan 1,5-1,6 veces cuando se co-administra con etinilestradiol. Por 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).

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 levonorgestrel/etinilestradiol. 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

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

Metabolismo

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, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónico o sulfato en suero. El aclaramiento plasmático es de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones de etinilestradiol en plasma disminuyen en dos fases que se caracterizan por una vida media de 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.

Etinilestradiol no se elimina de 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 alrededor de dos veces después de una dosis oral de levonorgestrel/etinilestradiol. Debido a la semivida variable de la fase terminal del aclaramiento plasmático y a la administración diaria, el estado estacionario se alcanza aproximadamente en una semana.

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

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Povidona, talco purificado, glicerol, sacarosa, carbonato cálcico, macrogol 6000, dióxido de titanio (E171), óxido férrico (rojo) (E172), óxido férrico (amarillo) (E172), cera de carnauba.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener el envase en la bolsa trilaminada.

Sin la bolsa trilaminada el producto es estable solamente durante 30 días por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de lámina de aluminio y película de PVC/PVDC.

Un blíster contiene 21 comprimidos recubiertos con película de levonorgestrel/etinilestradiol 0,1 mg/0,02 mg.

Cada blíster está envasado por separado en una bolsa trilaminada.

Se comercializa en cajas de 1 y 3 envases (blísters).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento no requiere condiciones especiales.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia S.L.
C/Solana 26, 28850
Torrejón de Ardoz, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020