FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LOETTE 100/20 microgramos comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 microgramos de levonorgestrel y 20 microgramos de etinilestradiol.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 39,8 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, redondos biconvexos de color rosa marcados con una "W" en una de las caras y "912" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

4.2 Posología y forma de administración

Cómo tomar Loette

Es importante la toma regular diaria durante 21 días consecutivos para preservar la eficacia anticonceptiva.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido según se requiera. Ha de tomarse un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada nuevo envase se comienza tras un intervalo de 7 días en los que no se toman comprimidos, tiempo durante el cual se produce una hemorragia por deprivación. Ésta normalmente comienza el día 2-3 después del último comprimido y puede no haber terminado antes de que se comience con el envase siguiente.

Cómo se debe comenzar a tomar Loette

Si no se han utilizado anteriormente anticonceptivos hormonales [en el mes anterior]

Los comprimidos se empezaran a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su menstruación). Está permitido comenzar en los días 2-7, aunque durante el primer ciclo se recomienda además un método de apoyo para el control de la natalidad [como preservativos y espermicida] durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

Para sustituir por otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

La mujer debe comenzar Loette preferiblemente al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior. Nunca se debe posponer más tarde del día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o de comprimidos inactivos de su AOC anterior.

Para sustituir a un método que únicamente utiliza un progestágeno (píldora de progestágenos solos, inyección o implante)

La mujer puede cambiar en cualquier momento de la píldora de progestágenos solos y debe comenzar la toma de Loette al día siguiente. Debe iniciar la toma de Loette el día siguiente de la retirada de un implante o, si utiliza una inyección, el día siguiente al que corresponda la siguiente inyección. En todas estas situaciones, debe aconsejarse a la mujer que use adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de los comprimidos.

Después de aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar la toma inmediatamente. Cuando lo haga así, no necesita medidas adicionales de anticoncepción.

Después de parto o de aborto en el segundo trimestre

Puesto que el periodo inmediato post-parto está asociado con un incremento del riesgo de tromboembolismo, no debe emplearse AOC antes del día 28 después del parto o de aborto en el segundo trimestre. Se debe aconsejar a la mujer que use, como medida de protección adicional, un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 primeros días de la toma del comprimido. Sin embargo, si ya se han mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de iniciar el empleo del AOC o puede esperarse hasta la aparición de su primer periodo menstrual. (Véanse secciones 4.4 y 4.6).

Conducta a seguir si se olvida la toma de comprimidos

La eficacia anticonceptiva puede verse reducida si se olvida la toma de comprimidos y en particular, si el olvido de la toma de comprimidos sobrepasa el intervalo de descanso. Si los comprimidos se olvidaran en la primera semana del ciclo y se hubiera producido una relación sexual en la semana anterior a que se olvidaran los comprimidos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

- Si la usuaria se da cuenta del olvido de la toma de un comprimido dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, se debe tomar el comprimido inmediatamente y continuar el tratamiento normalmente, tomando el siguiente comprimido a la hora habitual.
- Si se ha retrasado en más de 12 horas en la toma de cualquier comprimido, puede verse reducida la protección del anticonceptivo.
- La usuaria debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, aunque esto signifique tomarse dos comprimidos en un día. Después, debe continuar tomando los comprimidos a su hora normal. Además, debe usarse un método anticonceptivo de barrera, como el preservativo, durante los 7 días siguientes.
- Si los 7 días durante los que se requiere la utilización de un método anticonceptivo adicional se extienden más allá de acabar con el último comprimido del envase actual, debe comenzarse el siguiente envase tan pronto como se haya terminado el envase actual; no debe quedar ningún día de descanso entre los envases. Esto previene el incremento del riesgo de ovulación de escape. No es probable que la usuaria presente una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia por interrupción en los días en que toma los comprimidos.
- Si la usuaria no presenta hemorragia por privación al final del segundo envase, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de reanudar la toma de comprimidos del siguiente envase.

En caso de trastorno gastrointestinal

El inicio de trastornos digestivos intercurrentes dentro de las cuatro horas después de tomar el comprimidos, tales como vómitos o diarrea grave, puede causar ineficacia transitoria del método al reducir la absorción hormonal de los AOCs y dichas situaciones deberían tratarse de la misma forma que en el caso de "Olvido de la toma de un comprimido" durante menos de 12 horas. El comprimido extra debe tomarse de un envase de reserva. Si estas situaciones se repiten a lo largo de varios días,

debe utilizarse de forma adicional un método anticonceptivo de apoyo no hormonal (preservativos, espermicida, etc.) hasta el inicio del siguiente envase blíster.

Cómo retrasar un período

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase de Loette sin intervalo libre de comprimidos. El retraso puede prolongarse durante tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo envase. Durante el retraso, la mujer puede experimentar hemorragias por disrupción o manchado.

La ingesta regular de Loette se reanuda entonces tras el intervalo normal de 7 días sin tomar comprimidos.

Población pediátrica

Se evaluaron la seguridad y la eficacia en sujetos de 18 años o más.

4.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben utilizarse en mujeres que presenten alguna de las afecciones listadas a continuación. Si alguna de estas afecciones se presentase por primera vez durante el uso de AOC, el tratamiento con el medicamento debe ser inmediatamente interrumpido:

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) u otras patologías, asociados con un aumento del riesgo tromboembólico, como valvulopatías trombogénicas y trastornos del ritmo trombogénico (actual o pasado).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p.ej. infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p.ej. angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Antecedentes o presencia de un pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis venosa o arterial puede constituir en sí mismo una contraindicación (ver sección 4.4).
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de mama.
- Diagnóstico o sospecha de carcinoma de endometrio u otra neoplasia dependiente de estrógenos.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Hipertensión no controlada.
- Diabetes mellitus asociada con síntomas vasculares.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a los principios activos (levonorgestrel, etinilestradiol) o a alguno de los excipientes de Loette incluidos en la sección 6.1.

Loette está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/ pibrentasvir o sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo de los que se citan a continuación se presentasen, se deberán sopesar los beneficios derivados del uso de los AOCs frente a los posibles riesgos para cada

paciente, y discutirlos con la paciente antes de que ésta decida comenzar a usar un AOC. En caso de empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si debe interrumpir el tratamiento con el AOC.

Fumar incrementa el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves por el uso de un anticonceptivo oral. Este riesgo aumenta con la edad y con la cantidad de tabaco y es bastante marcado en las mujeres mayores de 35 años. Debe aconsejarse firmemente a todas las mujeres que utilizan anticonceptivos orales que no fumen. Deben considerarse otros métodos anticonceptivos orales en aquellas mujeres mayores de 35 años que fumen.

El uso de AOCs está asociado con un mayor riesgo de varios trastornos graves, que incluyen infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente vascular cerebral, neoplasia hepática e hipertensión. El riesgo de morbilidad y de mortalidad aumenta significativamente en presencia de otros factores de riesgo subyacentes, tales como hipertensión, hiperlipidemias, obesidad y particularmente, diabetes con afectación vascular.

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de Tromboembolismo Venoso (TEV) en usuarias de anticonceptivos orales de baja dosis de estrógenos (<50 microgramos de etinilestradiol) oscila entre 20 y 40 casos por 100.000 mujer-años, aunque esta estimación del riesgo varía en función del progestágeno. Este dato se compara con la incidencia en no-usuarias que oscila entre 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años. El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado conlleva un riesgo aumentado de Tromboembolismo Venoso (TEV), en relación con la no utilización del mismo.

El riesgo aumentado de TEV es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. El riesgo aumentado es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos por 100.000 embarazos.

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

El riesgo absoluto global (incidencia) de TEV para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con 30 microgramos de etinilestradiol es de aproximadamente 20 casos por 100.000 mujer-años de uso. En varios estudios epidemiológicos se ha asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados con un aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio e ictus. Se ha notificado un incremento de dos a cuatro veces el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias con el uso de anticonceptivos orales. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres que presentan patologías que predisponen a ello es del doble frente a las mujeres que no presentan dichas patologías.

En casos extremadamente raros, en usuarias de píldoras anticonceptivas, se ha notificado la aparición de trombosis en vasos sanguíneos, p.ej. hepáticos, mesentéricos, renales, venas y arterias de la retina. No existe consenso sobre si la aparición de estos efectos está asociada al uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de acontecimientos trombóticos/ tromboembólicos venosos o arteriales, o de accidentes cerebrovasculares pueden incluir:

- dolor y/o hinchazón inusual y unilateral de pierna
- dolor repentino y grave en el pecho, con o sin irradiación al brazo izquierdo
- repentina dificultad para respirar
- inicio repentino de tos
- vértigo
- colapso con o sin convulsión focal
- debilidad o adormecimiento muy acusado que afecta repentinamente a un lado o a una parte del cuerpo
- alteraciones motoras

- abdomen “agudo”

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOCs aumenta con:

- la edad
- un historial familiar positivo (tromboembolismo venoso en un hermano o en los padres a edad temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para que le aconseje antes de tomar la decisión de usar un AOC.
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas, o trauma mayor. En estas situaciones, se aconseja discontinuar la píldora (en caso de cirugía electiva al menos cuatro semanas antes) y no retomarla hasta dos semanas después de la removilización.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²)
- no hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de accidentes cerebrovasculares en usuarias de AOCs aumenta con:

- la edad
- el tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- dislipoproteinemia
- hipertensión
- migraña
- enfermedad cardíaca valvular
- fibrilación auricular
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales aumentan los riesgos relativos y atribuibles de acontecimientos cerebrovasculares (accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque, en general, el riesgo es mayor entre las mujeres de más edad (>35 años) y las mujeres hipertensas que también fuman. Se ha visto que la hipertensión es un factor de riesgo, tanto para las usuarias como para las no usuarias, para ambos tipos de accidentes cerebrovasculares, mientras que el tabaco parece incrementar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Las usuarias de ACOs con migraña (particularmente migraña con aura) pueden tener un mayor riesgo de sufrir un ictus.

La presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples de trombosis venosa o arterial puede constituir, dependiendo del tipo y gravedad, un nivel de riesgo inaceptable.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).

Otras patologías que han sido asociadas con acontecimientos vasculares adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de una predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosa o arterial incluyen, resistencia a la proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

Infarto de miocardio

Se ha atribuido al uso de anticonceptivos orales un mayor riesgo de infarto de miocardio. Este riesgo se da fundamentalmente en las fumadoras o en mujeres con otros factores de riesgo subyacentes para enfermedad coronaria, tales como hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad mórbida y diabetes.

Se ha demostrado que el tabaco, en combinación con el uso de anticonceptivos orales, contribuye sustancialmente a la incidencia de infarto de miocardio en las mujeres alrededor de los 35 años o mayores en las que el tabaco explica el exceso de casos. Entre las mujeres que utilizan anticonceptivos orales se ha demostrado que los índices de mortalidad asociada a la enfermedad circulatoria aumentan sustancialmente en las fumadoras mayores de 35 años y en las no fumadoras mayores de 40.

Carcinoma de los órganos reproductores

En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOCs durante largos periodos de tiempo, sin embargo sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores de confusión relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Cáncer de mama

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un mayor riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que están utilizando actualmente AOCs. El aumento de riesgo desaparece paulatinamente después de 10 años tras dejar de usar AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años de edad, el mayor número de diagnósticos de cáncer de mama en las usuarias actuales y recientes de AOCs es pequeño en relación con el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de toda la vida. Estos estudios no constituyen evidencia de causa. El patrón de mayor riesgo observado puede deberse a un diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, al efecto biológico de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las usuarias habituales tienden a estar menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en las que nunca los han utilizado.

Neoplasia hepática/Enfermedad hepática

En raros casos, se han comunicado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intra-abdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOCs y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intra-abdominal.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en las usuarias de anticonceptivos orales a largo plazo, aunque estos cánceres son extremadamente raros.

Las mujeres con un historial de colestasis relacionada con AOCs o mujeres con colestasis durante el embarazo tienen una mayor probabilidad de presentar esta afección con el uso de AOCs. Si estos pacientes toman un AOC deben ser cuidadosamente monitorizadas y, si esta situación persiste, debe discontinuarse el AOC.

Otras afecciones

Efecto metabólico sobre carbohidratos y lípidos

Aunque los AOCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de modificar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que tomen AOCs de baja dosis. No obstante, las mujeres diabéticas deben ser cuidadosamente monitorizadas, en especial durante la etapa inicial del uso de AOCs.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia, pueden presentar un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilicen AOCs.

Una pequeña proporción de mujeres tendrán hipertrigliceridemia persistente mientras toman la píldora. Se ha observado una disminución en las lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL) con muchos agentes progestacionales.

Se debe considerar la anticoncepción no-hormonal en mujeres con dislipidemias no controladas.

Lesiones oculares

Se han notificado casos de trombosis retiniana con el uso de anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales deben interrumpirse si hay pérdida inexplicable, completa o parcial, de la visión; aparición de proptosis o diplopia; papiledema; o lesiones vasculares retinianas.

Enfermedad de la vesícula biliar

En algunos estudios se ha descrito un riesgo relativo aumentado de enfermedad de la vesícula biliar en usuarias de anticonceptivos y estrógenos orales.

Hipertensión

Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOCs, son raros los casos con relevancia clínica. La suspensión inmediata del uso de AOCs sólo está justificada en estos casos raros. Si, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se registran valores constantemente elevados de la presión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse la utilización del AOC si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial.

Debe aconsejarse a las mujeres con antecedentes de hipertensión o de enfermedades relacionadas con la hipertensión, o de enfermedades renales que utilicen otro método anticonceptivo. Si las mujeres con hipertensión eligen utilizar anticonceptivos orales, deben controlarse estrechamente y si se produjera una elevación significativa de la presión sanguínea, debe interrumpirse la toma de anticonceptivos orales.

Cefalea

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante la utilización del AOC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede ser una razón para la discontinuación del AOC. La aparición y desarrollo de cefalea con un nuevo patrón que sea recurrente, persistente o grave, requiere la interrupción del uso de AOC e investigar la causa que lo provoca.

Irregularidades en la menstruación

Disminución de la periodicidad de los ciclos

Todos los AOCs pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo será significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen tras ciclos que previamente eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales, siendo oportuno tomar las medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos tumorales o embarazos. Estos pueden incluir legrados. Si se ha excluido una patología, el uso continuado del anticonceptivo oral o un cambio a otra formulación puede resolver el problema.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante la semana de descanso. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección 4.2 Posología y forma de administración, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta o si se produce una segunda falta hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Precauciones de empleo

Exploración y consulta médicas

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con etinilestradiol/levonorgestrel, es necesario obtener una historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, dirigida a descartar las contraindicaciones (ver sección 4.3 Contraindicaciones) y observar las advertencias (ver sección 4.4

Advertencias y precauciones especiales de empleo). También hay que dar instrucciones a la mujer para que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones médicas deben estar basadas en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán individualmente a cada mujer.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Función hepática

Los trastornos hepáticos, agudos o crónicos, pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que los valores de la función hepática recuperen valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o de un prurito relacionado con colestasis que se presentó durante el embarazo o el uso anterior de esteroides sexuales, requiere la suspensión de los AOCs.

Trastornos psiquiátricos

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.

Niveles de folato

Los niveles séricos de folato pueden verse disminuidos con el tratamiento de anticonceptivos orales. Esto puede ser de importancia clínica si una mujer se queda embarazada poco después de dejar de tomar los anticonceptivos orales.

*Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*)*

Si se usan concomitantemente anticonceptivos orales combinados (AOCs) y la hierba de San Juan, se recomienda un método de apoyo no-hormonal para el control de la natalidad (ver sección 4.5).

Otros

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOCs puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos, presenta vómitos o diarrea o toma medicación concomitante (ver sección 4.5).

Se ha notificado que las siguientes afecciones aparecen o se deterioran tanto con el embarazo como con el uso de AOCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOCs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario o adquirido.

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

Se ha notificado empeoramiento de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa durante el uso de AOCs.

Puede aparecer ocasionalmente cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a la aparición de cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOCs.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre AOCs y otros medicamentos pueden afectar a la eficacia del anticonceptivo y/o dar lugar a la aparición de hemorragia por interrupción y/o fallo de la anticoncepción.

Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera o cualquier otro método anticonceptivo además del AOC. Tras la discontinuación de sustancias que puedan originar un descenso de las concentraciones séricas de etinilestradiol, se recomienda utilizar un método de apoyo no hormonal de control de natalidad durante al menos 7 días. Con medicamentos que inducen las enzimas hepáticas, se ha de utilizar un método anticonceptivo de barrera durante todo el tiempo que dure el tratamiento concomitante, así como durante los 28 días después de su discontinuación.

Si el tratamiento con el medicamento supera el número de comprimidos en el envase del AOC se debe empezar el siguiente envase del AOC sin el intervalo libre de comprimidos usual.

Metabolismo hepático: se pueden presentar interacciones con medicamentos que inducen las enzimas hepáticas microsomales, originando un aumento del aclaramiento de hormonas sexuales (p.ej. fenitoína, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, carbamacepina, oxycarbamazepina, rifampicina, rifabutina, modafinilo y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)). La inducción del efecto puede perdurar durante al menos 2 semanas tras la finalización del tratamiento con la hierba de San Juan. Si se administra concomitantemente un AOC y la hierba de San Juan, se recomienda utilizar un método de apoyo no-hormonal de control de natalidad.

Asimismo, se ha notificado que los inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (p.ej. nevirapina), así como las combinaciones de ambos, pueden potencialmente aumentar el metabolismo hepático.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOCs.

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de ciertos medicamentos. Se han notificado aumentos de concentraciones plasmáticas de ciclosporina con la administración concomitante de anticonceptivos orales. Se ha demostrado que los AOCs inducen el metabolismo de lamotrigina dando lugar a concentraciones plasmáticas sub-terapéuticas de lamotrigina.

Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, como el ácido ascórbico (vitamina C) y el paracetamol, pueden aumentar las concentraciones séricas de etinilestradiol (EE).

Se ha notificado que en pacientes tratados con flunarizina, el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de galactorrea.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, la tiroidea, la adrenal y la renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) (p.ej., las globulinas fijadoras de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas), los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal de laboratorio.

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

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos clínicos de seguridad sobre el efecto de Loette sobre la fertilidad.

Embarazo

Loette no debe utilizarse durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el uso de Loette, debe suspenderse su administración.

Sin embargo estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico por la administración accidental de píldoras anticonceptivas al inicio del embarazo.

Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOCs, ya que pueden reducir la cantidad y el cambio de composición de la leche materna y por tanto, el uso de AOCs no debe recomendarse en general hasta que la madre ha dejado completamente de darle el pecho a su hijo. Se han identificado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos en la leche de las madres lactantes. Estas cantidades pueden afectar al niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado la influencia de Loette sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben tener precaución hasta que sepan que Loette no afecta a estas capacidades.

4.8 Reacciones adversas

En relación con los efectos adversos serios cuando se toman AOCs, ver sección 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo*. En relación con los eventos tromboembólicos venosos y arteriales, trastornos lipídicos, enfermedades de la vesícula biliar, cáncer de mama, hipertensión, tumores hepáticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática, ver también sección 4.4.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está ligeramente aumentado entre las usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño en relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOCs. Para más información ver las secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (más del 10%) durante los ensayos clínicos de fase III y estudios post-comercialización en mujeres que utilizan Loette fueron cefalea, entre las que se incluyen migrañas, dismenorrea, dolor abdominal, náuseas y manchado/sangrado por privación.

Otras reacciones adversas notificadas en mujeres que toman Loette son:

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < $1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < $1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Vaginitis, incluyendo candidiasis			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Neoplasia hepática maligna, adenoma hepático
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Síndrome hemolítico urémico
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica/anafilactoide, angioedema***
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito aumentado, apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos	Alteración del humor, incluyendo depresión; nerviosismo, cambios en la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos			Neuritis óptica* empeoramiento del corea
Trastornos oculares				Trombosis vascular retiniana, intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Agravamiento de las venas varicosas		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, hinchazón			Pancreatitis, colitis isquémica, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), calambres abdominales

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas			
	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis	Ictericia colestásica	Enfermedad de la vesícula biliar**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, acné	Urticaria, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de las mamas, dolor mamario a la palpación, secreción de las mamas, cambio en el flujo menstrual, cambio en el ectropión cervical y secreción, amenorrea, aumento de tamaño de la mama			Secreción vaginal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos				Exacerbación de la porfiria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos, edema			
Exploraciones complementarias	Peso aumentado, peso disminuido, lípidos elevados, incluyendo hipertrigliceridemia	Presión sanguínea elevada		Folato disminuido en sangre (los niveles séricos de folato pueden estar deprimidos por el tratamiento con AOCs).

* Puede llevar a la pérdida parcial o completa de la visión

** Los AOCs pueden empeorar o acelerar la enfermedad de la vesícula biliar

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de efectos graves por sobredosis. Los síntomas que pueden ser causados por sobredosis son náuseas, vómitos, somnolencia/fatiga y ligera hemorragia vaginal en mujeres jóvenes. No hay antidotos y el tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticonceptivo oral combinado de progestágeno/ estrógeno, código ATC: G03A07

El Índice Pearl (excluyendo embarazos después de 3 o más píldoras olvidadas) es de 0,93 y el Índice Pearl para el fallo del método es 0,64 (26.554 ciclos).

Loette es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene etinilestradiol (EE) y levonorgestrel. Se ha demostrado que los AOC ejercen su efecto disminuyendo la secreción de las gonadotropinas para suprimir la actividad ovárica. El efecto anticonceptivo resultante se basa en varios mecanismos, de los que el más importante es la inhibición de la ovulación, lo que conduce a la anticoncepción.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Absorción

No se ha realizado una investigación específica sobre la biodisponibilidad absoluta de Loette en humanos. Sin embargo, la literatura indica que levonorgestrel se absorbe rápida y completamente tras la administración oral (biodisponibilidad de aproximadamente el 100%) y que no está sujeta al metabolismo de primer paso. Etinilestradiol se absorbe rápida y casi completamente a partir del tracto gastrointestinal aunque, debido al metabolismo de primer paso en la mucosa intestinal y en el hígado, la biodisponibilidad de etinilestradiol está entre el 38% y el 48%.

Tras una única dosis de Loette a 22 mujeres en condiciones de ayuno, las concentraciones séricas máximas de levonorgestrel son de $2,8 \pm 0,9$ ng/mL (media $\pm$ DE) a $1,6 \pm 0,9$ horas. En el estado estacionario, conseguido a partir del día 19 en adelante, se alcanzan concentraciones máximas de levonorgestrel de $6,0 \pm 2,7$ ng/mL a $1,5 \pm 0,5$ horas tras la dosis diaria. Los niveles séricos mínimos de levonorgestrel en el estado estacionario son de $1,9 \pm 1,0$ ng/mL. Las concentraciones observadas de levonorgestrel aumentaron desde el día 1 (dosis única) hasta los días 6 y 21 (dosis múltiples) en un 34% y un 96%, respectivamente. Las concentraciones libres de levonorgestrel aumentaron desde el día 1 hasta los días 6 y 21, en un 25% y un 83%, respectivamente. La cinética del levonorgestrel total no es lineal debido a un aumento en la unión del levonorgestrel a la globulina fijadora de hormonas sexuales (HSUG), lo que se atribuye a niveles aumentados de HSUG que son inducidos por la administración diaria del etinilestradiol.

Tras una dosis única, se alcanzan concentraciones séricas máximas de etinilestradiol de 62 ± 21 pg/mL a $1,5 \pm 0,5$ horas. En el estado estacionario, conseguido al menos desde el día 6 en adelante, las concentraciones máximas de etinilestradiol fueron de 77 ± 30 pg/mL y se alcanzaron a $1,3 \pm 0,7$ horas después de la dosis diaria. Los niveles séricos mínimos de etinilestradiol en el estado estacionario son de $10,5 \pm 5,1$ pg/mL. Las concentraciones de etinilestradiol no se incrementaron desde los días 1 al 6, pero se incrementaron en un 19% desde los días 1 al 21.

La Tabla 1 facilita un resumen de los parámetros farmacocinéticos del levonorgestrel y del etinilestradiol.

TABLA 1: PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS (Desv. Est.) DE LOETTE DURANTE UN PERIODO DE DOSIFICACIÓN DE 21 DÍAS

-----Levonorgestrel-----						
Día	C _{max} ng/ml	T _{max} h	AUC ng·h/ml	CL/F ml/h/kg	V _{λz} /F L/kg	HSUG nmol/L
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2 (12,8)	53,7 (20,8)	2,66 (1,09)	57 (18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0 (18,8)	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81 (25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93 (40)
-----Levonorgestrel no unido-----						
	pg/ml	h	pg·h/ml	L/h/kg	L/kg	fu %
1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
-----Etinilestradiol-----						
	pg/ml	h	pg·h/ml	ml/h/kg	L/kg	
1	62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)	
6	76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)	
21	82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)	

Distribución

El levonorgestrel en el suero se une principalmente a la HSUG. El etinilestradiol se une aproximadamente en un 97% a la albúmina plasmática. El etinilestradiol no se une a la HSUG, pero induce la síntesis de la HSUG.

Biotransformación

Levonorgestrel: La ruta metabólica más importante se produce por reducción del grupo Δ4-3-oxo y en la hidroxilación en las posiciones 2α, 1β y 16β, seguida por conjugación. La mayoría de los metabolitos que circulan en la sangre son sulfatos del 3α,5β-tetrahidrolevonorgestrel, mientras que la excreción se produce predominantemente en la forma de glucuronidos. Parte del levonorgestrel original también circula como 17β-sulfato. Las tasas de aclaramiento metabólico pueden diferir en varios grados entre individuos, y esto puede explicar en parte la amplia variación observada en las concentraciones de levonorgestrel entre las usuarias.

Etinilestradiol: Las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4) en el hígado son responsables de la 2-hidroxilación que es la principal reacción oxidativa. El metabolito 2-hidroxi se transforma adicionalmente por metilación y glucuronidación antes de la excreción urinaria y fecal. Los niveles del citocromo P450 (CYP3A) varían ampliamente entre los individuos y puede explicar la variación en la tasa de 2-hidroxilación del etinilestradiol. El etinilestradiol se excreta en la orina y en las heces como conjugados sulfato y glucuronido y sufre circulación enterohepática.

Eliminación

La semivida de eliminación para el levonorgestrel es aproximadamente de 36 ± 13 horas en el estado estacionario. El levonorgestrel y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina (del 40% a 68%) y aproximadamente del 16% al 48% se excretan en las heces. La semivida de eliminación del etinilestradiol es de 18 ± 4,7 horas en el estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de toxicidad del etinilestradiol y levonorgestrel solos y en combinación son bien conocidos. A causa de las marcadas diferencias de especies, los resultados preclínicos poseen un limitado valor de predicción para su aplicación a humanos.

En animales experimentales el etinilestradiol muestra un efecto embriotóxico; se observó malformación del tracto urogenital y feminización de fetos masculinos.

El levonorgestrel mostró un efecto embriotóxico en experimentos animales, un efecto virilizante sobre fetos femeninos. Los estudios de toxicología de la reproducción en ratas, ratones y conejos no proporcionan evidencia de teratogenicidad.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelaron un particular riesgo humano más allá de aquellos discutidos en otras secciones de la Ficha Técnica. Sin embargo, debe tenerse en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada
Celulosa microcristalina
Polacrilina potásica
Estearato de magnesio

Material de la película de recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Macrogol 1450
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Cera montana glicolada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase primario

Envase blíster de PVC/lámina de aluminio.

Envase secundario

Caja de cartón o carterita en la caja de cartón. Cada blíster está acondicionado en una bolsa de aluminio junto con un sobre con desecante (sílica gel).

Presentación

Envases conteniendo 1x21, 3x21, 6x21 y 13x21 comprimidos
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Farma, S.A.
Ctra. Madrid-Irún, Km 23
28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.067

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

Noviembre de 2002
Agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

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