

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HARMONET 75/20 microgramos comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 75 mcg de gestodeno y 20 mcg de etinilestradiol.

Excipientes: 37,505 mg de lactosa, 15,500 mg de almidón de maíz y 19,661 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal oral. Trastornos del ciclo menstrual.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con HARMONET debe hacerse un minucioso reconocimiento general y ginecológico, incluyendo un examen de las mamas y la realización de una citología vaginal.(Ver sección 4.4).

Cómo tomar Harmonet

HARMONET se presenta en un envase calendario con 21 comprimidos recubiertos para un ciclo de tratamiento de 21 días. Para facilitar la pauta terapéutica, en el envase calendario está marcado el día de la semana en el que debe tomarse cada comprimido recubierto.

El tratamiento consiste en ciclos de 21 días de toma diaria de un comprimido recubierto, separados por intervalos de 7 días de descanso. Se tomará un comprimido recubierto diario preferentemente a la misma hora, hasta que se termine el envase. A continuación siguen 7 días de descanso sin tomar comprimido recubierto alguno, durante los cuales aparece una hemorragia vaginal de características similares a la menstruación.

Cómo iniciar la toma de Harmonet

Primer ciclo (si no se han usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior)

La usuaria debe iniciar la toma de HARMONET el primer día del ciclo menstrual (esto es, el primer día de hemorragia menstrual). Así, por ejemplo, si la hemorragia menstrual aparece un lunes deberá iniciarse la primera toma de HARMONET el mismo día, con el comprimido recubierto marcado “Lu”, y seguir la flecha indicadora para las siguientes tomas.

También está permitido comenzar la toma de HARMONET en los días 2-7 del ciclo menstrual, sin embargo, se recomienda además un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad (p.ej., preservativos, espermicida) durante los primeros 7 días de la toma de HARMONET.

Ciclos subsiguientes

Después de los 7 días de descanso se continúa con un nuevo envase de Harmonet, comenzando el mismo día de la semana en que se empezó el primer envase, es decir, en nuestro ejemplo en lunes.

Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

Preferiblemente, la toma de **HARMONET debe iniciarse** al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior. Nunca se debe posponer más tarde del día siguiente a finalizar el intervalo habitual sin comprimidos o el intervalo de comprimidos inactivos de su AOC anterior.

Cambio de un método que únicamente utiliza un progestágeno para el control de la natalidad (minipíldora, implante, dispositivo intrauterino (DIU) o inyección)

La usuaria puede suspender en cualquier momento la minipíldora y debe comenzar la toma de **HARMONET** al día siguiente. Debe iniciar la toma de **HARMONET** el mismo día de la retirada de un implante o DIU o, si utiliza una inyección, el día en el que correspondiera la siguiente inyección. En todas estas situaciones, debe aconsejarse a la mujer que use adicionalmente un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad durante los 7 primeros días de la toma de HARMONET.

Después de aborto en el primer trimestre

Se puede comenzar la toma de **HARMONET** inmediatamente. Cuando lo haga así, no necesita medidas adicionales de anticoncepción.

Posparto

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

Olvido de la toma de uno o más comprimidos

La protección 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. Debe continuar tomando los siguientes comprimidos a su hora normal. Además, debe usarse un método anticonceptivo de apoyo, tal como un preservativo, durante los 7 días siguientes.
 - Si la usuaria toma el último comprimido antes de que termine el intervalo de 7 días en los que se requiere la utilización de un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente; no debe quedar ningún día de descanso entre los envases. Esto reduce el riesgo de ovulación de escape. No es probable que la usuaria presente una hemorragia por privación hasta finalizar el nuevo envase, aunque puede presentar manchado o hemorragia por disrupción en los días en que toma los comprimidos.
 - Si la usuaria no presenta hemorragia por privación al finalizar el nuevo envase, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de reanudar la toma de comprimidos del siguiente envase.

Eficacia

El tratamiento puede seguirse durante tiempo prolongado. Tiene la máxima eficacia cuando se cumplen escrupulosamente los plazos de 21 días de toma y 7 de descanso.

Asimismo, puede alterarse la absorción, por vómitos o diarreas, con la consiguiente pérdida de eficacia.

Ausencia de hemorragia

Si en el período de descanso no aparece la hemorragia vaginal, conviene inmediatamente consultar con el médico, para excluir la posibilidad de embarazo si los comprimidos recubiertos no se han tomado regularmente o se han producido vómitos o diarreas durante el ciclo.

Consejo en caso de vómitos y/o diarrea

Si se producen vómitos o diarrea en las 4 horas posteriores a la toma del comprimido, puede que la absorción no sea completa.. Si la usuaria no quiere cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, tiene que tomar el (los) comprimido(s) necesario(s) de un nuevo envase de reserva. Seguir los consejos del apartado "Olvido de la toma de uno o más comprimidos "

Cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la usuaria debe saltarse el intervalo libre de comprimidos y empezar inmediatamente un nuevo envase de HARMONET. El retraso puede prolongarse durante tanto tiempo como se desee hasta el final del nuevo envase. Durante el retraso, la mujer puede experimentar hemorragias por disrupción o manchado.

La ingesta regular de **HARMONET** debe reanudarse tras el intervalo normal de 7 días sin tomar comprimidos.

Poblaciones especiales

Niños

La eficacia y seguridad de los anticonceptivos orales se ha establecido en mujeres en edad fértil. No está indicado su uso antes de la menarquia.

Ancianos

No está indicado en mujeres posmenopáusicas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Embarazo (conocido o previsible).
- Trastornos graves de la función hepática, ictericia o prurito persistente durante un embarazo anterior; síndrome de Dubin-Johnson; síndrome de Rotor.
- Trombosis venosa profunda (existente o antecedentes)
- Tromboembolismo (existente o antecedentes)
- Enfermedad arterial cerebrovascular o coronaria.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Arritmias trombogénicas.
- Trombofilias adquiridas o hereditarios.
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, tales como aura.
- Hipertensión no controlada.
- Existencia, sospecha o antecedentes de neoplasias dependientes de esteroides sexuales, tales como cáncer de mama o endometrio.
- Adenomas o carcinomas hepáticos, o enfermedad hepática activa, hasta que la función hepática haya vuelto a la normalidad.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Hemorragia genital sin diagnosticar.
- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave (existente o antecedentes)
- Diabetes con implicaciones vasculares.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaco incrementa el riesgo de reacciones cardiovasculares graves debidas al uso de anticonceptivos orales. Este riesgo se incrementa con la edad y con la cantidad de tabaco (en estudios epidemiológicos el fumar 15 o más cigarrillos diarios se asoció con un incremento del

riesgo) y es bastante más marcado en mujeres mayores de 35 años. Se deberá advertir de estos riesgos a las mujeres que tomen anticonceptivos orales.

Para cualquier anticonceptivo oral, el régimen de dosificación prescrito debe ser tal que contenga la mínima cantidad de estrógeno y progestágeno compatible con un bajo porcentaje de fallo terapéutico y teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente individual.

Las mujeres que tomen por primera vez anticonceptivos orales deberán comenzar con preparados que contengan menos de 50 µg de estrógeno.

Trombosis venosa y tromboembolismo

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de efectos trombóticos venosos y tromboembólicos.

El uso de cualquier anticonceptivo oral conlleva un incremento del riesgo de trombosis venosa y tromboembolismos, comparado con la no utilización de los mismos. El aumento del riesgo es mayor durante el primer año que una mujer toma un anticonceptivo oral. Este incremento en el riesgo es menor que el riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos por cada 100.000 mujeres/año. El tromboembolismo venoso produce la muerte en el 1-2% de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con bajo nivel de estrógeno (< 50 mcg de etinilestradiol) oscila entre 20 a 40 casos / 100.000 mujeres-año; este riesgo varía en función del progestágeno. En el caso de mujeres que no toman anticonceptivos orales la incidencia oscila entre 5 a 10 casos/100.000 mujeres-año.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que mujeres que utilizan anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol, concretamente 30 µg, y un progestágeno como el gestodeno, presentan un mayor riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo, en comparación con aquellas que utilizan anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y tienen como progestágeno levonorgestrel. Sin embargo, otros estudios no muestran este aumento del riesgo.

El riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo con los anticonceptivos orales que contienen 30 µg de etinilestradiol asociado a desogestrel o gestodeno es de 1.5 a 2 veces mayor que el que presentan los anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol asociado a levonorgestrel. La incidencia (riesgo absoluto) de tromboembolismo en los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel combinado con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente de 20 casos/100.000 mujeres-año de uso. Para HARMONET la incidencia es aproximadamente de 30-40 casos/100.000 mujeres/año de uso, lo que significa 10-20 casos adicionales/100.000 mujeres-año de uso.

Para los anticonceptivos que contienen gestodeno con 20 ug de etinilestradiol, no existen resultados suficientes para llegar a una conclusión sobre el riesgo de eventos trombóticos venosos y tromboembólicos.

Para los anticonceptivos que contienen gestodeno con 15 ug de etinilestradiol, no existen datos para llegar a una conclusión sobre el riesgo de eventos trombóticos venosos y tromboembólicos.

Los datos epidemiológicos no sugieren un menor riesgo de tromboembolismo venoso con HARMONET que el que presentan los anticonceptivos que contienen 30 µg de etinilestradiol.

Cuando se aconseje sobre la elección del método/s anticonceptivo/s deberá tenerse en cuenta toda esta información.

El riesgo es mucho más alto en mujeres con predisposición a tromboembolismo venoso, por lo que se deberá tener especial precaución al prescribir anticonceptivos orales a estas mujeres.

Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran las siguientes:

- obesidad
- cirugía o traumatismo
- parto reciente o aborto en el segundo trimestre
- inmovilización prolongada
- edad avanzada

Si es posible, la terapia de anticonceptivos orales se suspenderá cuatro semanas antes y dos semanas después de que la paciente se someta a cirugía con incremento del riesgo de trombosis, y durante una inmovilización prolongada.

Ya que en el periodo inmediato al post-parto aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, la terapia con anticonceptivos orales no deberá comenzar antes del día 28 después del parto en las mujeres que no se encuentren en periodo de lactancia o de un aborto en el segundo trimestre.

Trombosis arterial y tromboembolismo

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de efectos trombóticos arteriales. Se han notificado casos de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (infarto isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio). Este riesgo es mucho más elevado en mujeres con los siguientes factores de riesgo:

- consumo de tabaco
- hipertensión
- hiperlipidemias
- obesidad
- edad avanzada

Las mujeres con migrañas (particularmente migrañas con aura) que toman anticonceptivos pueden presentar un mayor riesgo de infarto cerebral. Ver sección 4.3.

Por lo tanto se deberá tener cuidado al prescribir anticonceptivos orales a mujeres que presenten estos factores de riesgo.

Lesiones oculares

Con el uso de anticonceptivos orales se han comunicado casos de trombosis vascular de retina que puede llevar a pérdida de visión parcial o completa. Si se presentan signos o síntomas como cambios visuales, principio de proptosis o diplopía, papiledema o lesión vascular de retina, se deberá suspender el tratamiento con anticonceptivos orales y la causa deberá ser evaluada inmediatamente.

Presión arterial

Se han notificado incrementos en la presión arterial en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.

En mujeres con hipertensión, antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión (incluidas ciertas nefropatías), es preferible el empleo de otros métodos anticonceptivos. Si se emplearan anticonceptivos orales, se recomienda una estrecha vigilancia interrumpiéndose el tratamiento en caso de detectarse un incremento significativo de la presión arterial.

Los incrementos de la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento y parece no encontrarse diferencia en la aparición de hipertensión entre mujeres que los han tomado alguna vez y las que no lo han hecho nunca. En caso de hipertensión no controlada no deben administrarse ACOCs (ver sección 4.3).

Carcinoma de órganos reproductores

Cáncer cervical

El factor de riesgo principal del cáncer cervical es la infección por el virus del papiloma humano persistente.

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales puede estar asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunos grupos de mujeres.

Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias de anticonceptivos orales el riesgo relativo de presentar cáncer cervical invasivo aumenta con el uso prolongado de los mismos. El riesgo relativo a los 5 años o más de uso fue de 1,90 (1,69-2,13 con un intervalo de confianza del 95%) en comparación a las mujeres que nunca lo habían tomado. El riesgo relativo disminuyó tras la suspensión de la toma de anticonceptivos orales y después de 10 años no fue significativamente diferente en comparación con la no utilización de los mismos. Sin embargo, continua habiendo controversia sobre hasta qué punto dichos resultados pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual o a otros factores. En casos de hemorragia genital anormal no diagnosticada, se deben realizar pruebas diagnósticas adecuadas.

Cáncer de mama

Los principales factores de riesgo establecidos del desarrollo de cáncer de mama son edad avanzada, antecedentes familiares, obesidad, nuliparidad, primer embarazo a una edad tardía.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero incremento del riesgo relativo de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están tomando anticonceptivos orales, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del tratamiento. El incremento en el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede ser debido a una detección temprana del cáncer en pacientes tratadas con anticonceptivos orales (debido a que están sometidas a una vigilancia clínica regular), los efectos biológicos de anticonceptivos orales o a la combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han sido tratadas tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca han sido tratadas.

Tumores hepáticos/Enfermedades hepáticas

En casos muy raros, con el uso de anticonceptivos orales pueden aparecer adenomas hepáticos y, en casos extremadamente raros, carcinoma hepatocelular. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de anticonceptivos orales. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia abdominal.

Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con anticonceptivos orales o mujeres que desarrollen colestasis durante el embarazo son más propensas a desarrollar colestasis con el uso de anticonceptivos orales. Estas pacientes, usuarias de anticonceptivos orales, deben ser monitorizadas y si la colestasis se repite, el tratamiento deberá suspenderse.

Se han notificado casos de lesión hepatocelular con el uso de AOCs. Una rápida identificación de la relación entre el medicamento y la lesión hepatocelular puede disminuir la gravedad, si el medicamento es interrumpido. En caso de que la lesión hepatocelular sea diagnosticada, las pacientes deben de suspender la toma del AOC, emplear una forma de anticoncepción no hormonal y consultar con su médico.

Si aparecen molestias agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario suspender la toma del ACO hasta que la función hepática haya vuelto a la normalidad.

Migraña/Cefalea

El comienzo o exacerbación de migrañas o la aparición de cefaleas con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo requiere la suspensión del tratamiento con anticonceptivos orales y la evaluación de la causa de los mismos.

Las mujeres con migraña (particularmente migrañas con aura) que tomen anticonceptivos pueden presentar un mayor riesgo de infarto cerebral. Ver sección 4.3.

Sistema inmunológico

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones

Exámenes médicos

Antes de comenzar la terapia con anticonceptivos orales se deberá realizar un estudio completo personal, de antecedentes familiares y un examen físico, incluyendo la presión sanguínea. También deberá realizarse una exploración de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se debe realizar un test de Papanicolau (Pap) en caso de pacientes sexualmente activas o existencia de otras razones que así lo indiquen. Estos exámenes médicos se deberán repetir al menos una vez al año a lo largo del tratamiento.

La primera visita de seguimiento debería realizarse 3 meses después de la prescripción del anticonceptivo. En cada visita anual la exploración debe incluir los mismos exámenes que se hicieron en la visita de inicio.

Efectos sobre carbohidratos y lípidos

En usuarias de anticonceptivos orales se han dado casos de intolerancia a la glucosa. Las mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus deberán ser vigiladas cuidadosamente. Ver sección 4.3.

Una pequeña proporción de mujeres que toman anticonceptivos pueden presentar cambios en su perfil lipídico. Deberían considerarse métodos anticonceptivos no hormonales en mujeres con dislipemias no controladas. En una pequeña proporción de mujeres que tomen anticonceptivos orales se puede producir hipertrigliceridemia persistente. Incrementos de triglicéridos plasmáticos pueden dar lugar a pancreatitis y a otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), mientras que los progestágenos disminuyen el HDL-colesterol sérico. Algunos progestágenos pueden elevar el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de hiperlipidemias. El efecto neto de un anticonceptivo oral depende del balance alcanzado entre la dosis de estrógeno y progestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno que contiene el preparado.

Las mujeres que hayan sido tratadas por hiperlipidemias deberán ser sometidas a seguimiento si deciden tomar anticonceptivos orales.

Hemorragia genital

En algunas mujeres la hemorragia por privación puede no producirse durante la semana de descanso. Si el anticonceptivo oral no se ha tomado según las indicaciones de uso antes de que se produzca la primera falta o si hay dos faltas consecutivas, debe interrumpirse la toma de comprimidos y utilizar un método anticonceptivo no hormonal hasta que se haya excluido la posibilidad de embarazo.

Se pueden producir hemorragias intermenstruales o manchados en mujeres que tomen anticonceptivos orales, especialmente durante los primeros tres meses de uso, que pueden deberse al tipo y dosis de progestágeno. Si este sangrado persiste o recurre, se deberán considerar causas no hormonales y deberán realizarse las pruebas diagnósticas adecuadas para descartar embarazo, infección, neoplasia u otras condiciones clínicas. Si se ha excluido cualquier patología, el problema se puede ver resuelto con el uso continuado del anticonceptivo oral o con un cambio a otra formulación.

Algunas mujeres pueden sufrir amenorrea post-píldora (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando esta situación ya existía con anterioridad.

Depresión

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá suspender la medicación y emplear un método anticonceptivo alternativo.

Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Otros

Las pacientes deben ser advertidas de que este producto no protege frente a la infección por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de hormonas, dando lugar a la reducción de las concentraciones séricas. Ver sección Consejo en caso de vómitos y/o diarrea e Interacciones.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa y sacarosa. 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, intolerancia hereditaria a la fructosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre etinilestradiol (EE) y otras sustancias pueden llevar a una disminución o incremento de las concentraciones séricas de EE.

La reducción de la concentración de EE sérico puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Durante el uso concomitante de productos que contienen EE y sustancias que pueden llevar a su disminución en sangre, se recomienda el empleo de un método anticonceptivo no hormonal además de la ingesta habitual de HARMONET. En casos en que dichas sustancias vayan a ser utilizadas durante períodos de tiempo prolongados, deberá valorarse la utilización de un método anticonceptivo alternativo.

Tras la suspensión del tratamiento con sustancias que puedan llevar a una disminución en la concentración sérica de EE, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos no hormonales de forma adicional durante, al menos, los 7 días siguientes. En el caso particular de que dichas sustancias produzcan inducción de la actividad de enzimas microsomales hepáticas, se recomienda el uso de un método anticonceptivo no hormonal durante más de 7 días, dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y velocidad de eliminación de la sustancia inductora.

Sustancias que pueden disminuir la concentración sérica de EE:

- Por reducción del tránsito gastrointestinal
 - Antiácidos
 - Purgantes
 - Algunos antibióticos como la eritromicina
- Por inducción de enzimas microsomales (isoenzima 3 A 4 del citocromo P450):
 - Anticonvulsivantes: fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato
 - Antituberculostáticos: rifampicina, rifambutina
 - Antibióticos: rifampicina, rifambutina
 - Otros: fenilbutazona, dexametasona, griseofulvina, ritonavir, modafinilo, *Hipericum perforatum* (Hierba de San Juan).
- Por disminución de la circulación entero-hepática:
 - Penicilina y derivados (ampicilina)
 - Tetraciclinas

Sustancias que pueden incrementar la concentración sérica de EE:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).
- Sustancias que inhiban las enzimas del citocromo P-450 3A4, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina.

Troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática cuando se administra conjuntamente con los anticonceptivos.

Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales combinados (ACOCs) :

- Anticoagulantes orales: los ACOCs reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.

- Antidiabéticos orales e insulina: Los ACOCs reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo con esto, la concentración en plasma y tejidos puede incrementarse:

- Ciclosporina: La administración concomitante con ACOCs incrementa el riesgo de hepatotoxicidad
- β -bloqueantes: los ACOCs incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol
- Teofilina
- Corticoides: prednisolona. Los ACOCs incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a la misma, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunaricina: se ha observado que en pacientes en tratamiento concomitante de este fármaco y ACOCs se incrementa el riesgo de galactorrea.

La concentración en plasma y tejidos también puede reducirse:

- Lamotrigina

Se debe revisar la medicación concomitante, para identificar potenciales interacciones.

Efectos sobre parámetros de laboratorio:

La utilización de anticonceptivos orales puede producir cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- Parámetros bioquímicos de función hepática (incluyendo una reducción de bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (aumento de T₃ y T₄ total debido a un aumento de TBG, reducción de la T₃ libre), suprarrenal (aumento de cortisol en plasma, aumento de cortisol unido a globulina, reducción de la DHEA) y renal (aumento de la creatinina en plasma y del aclaramiento de creatinina).
- Niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, como globulina de unión a corticosteroides, y fracciones lipídicas o lipoproteicas.
- Parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis.
- Descenso de los folatos séricos.

Por lo tanto, debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

En el caso de que la mujer quede embarazada durante el empleo de anticonceptivos orales, se debe suspender la toma inmediatamente.

No existen pruebas concluyentes que revelen que los estrógenos y progestágenos contenidos en el anticonceptivo oral perjudiquen el desarrollo del niño en caso de embarazo accidental durante la utilización de anticonceptivos orales. Ver sección 4.3.

Lactancia

Se han encontrado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos en la leche de madres lactantes y se han notificado de algunos efectos adversos en el niño, incluyendo ictericia y aumento de las mamas. La lactancia se puede ver influenciada por los anticonceptivos orales ya que éstos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna.

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales hasta que finalice completamente la lactancia natural del niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias sobre reacciones adversas respecto a la capacidad de conducir vehículos o utilización de maquinaria al administrar este producto.

4.8. Reacciones adversas

El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con un incremento del riesgo de :

- Episodios trombóticos venosos y arteriales, así como tromboembólicos, incluyendo infarto cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolismo pulmonar (ver Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Diagnóstico de cáncer de mama (ver Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Tumor hepático benigno (ej. hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos).

Las reacciones adversas se citan a continuación clasificadas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100, < 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- **Infecciones comunes**

Frecuentes: Vaginitis, incluyendo candidiasis.

- **Neoplasias benignas/malignas o inespecíficas**

Muy raras: Carcinomas hepatocelulares.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes: Cambios en el apetito (aumento o disminución).

Raras: Intolerancia a la glucosa.

Muy raras: Exacerbación de la porfiria.

- **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.

- **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefaleas, incluyendo migrañas.

Frecuentes: Nerviosismo, vértigo.

Muy raras: Exacerbación de corea.

- **Trastornos oculares**

Raras: Intolerancia a las lentes de contacto.

Muy raras: Neuritis óptica*, trombosis vascular en la retina.

- **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Aumento de presión sanguínea

Raras: Episodios trombóticos venosos

Muy raras: Agravamiento de varices.

- **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Cólicos, hinchazón.

Muy raras: Pancreatitis, colitis isquémica.

Frecuencia no conocida: Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

- **Trastornos hepatobiliares**

Raras: Ictericia colestásica.

Muy raras: Colecistopatía incluyendo cálculos biliares**.

Frecuencia no conocida: Lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal)

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Acné

Poco frecuentes: Rash, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia.

Raras: Eritema nodoso.

Muy raras: Eritema multiforme.

- **Trastornos renales y urinarios**

Muy raras: Síndrome hemolítico urémico.

- **Trastornos del aparato reproductor y de las mamas**

Muy frecuentes: Sangrados, manchados.

Frecuentes: Dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción y ectopía cervical, amenorrea.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Retención de líquidos, edema.

- **Otros**

Frecuentes: Cambios en el peso (incremento o reducción)

Poco frecuentes: Incremento de la tensión arterial; cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia.

Raras: Disminución de los niveles séricos de folatos***.

(*) La neuritis óptica puede llevar a una completa o parcial pérdida de la visión.

(**) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades de la vesícula biliar preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(***) Los niveles de folato sérico pueden verse disminuidos por la terapia con anticonceptivos orales. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de dejar de tomarlos.

4.9. Sobredosis

Los síntomas debidos a la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños puede incluir náuseas, vómitos, mastodinia, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; hemorragia por privación en mujeres. No existe antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis, pero si es necesario, este se orienta hacia los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El efecto anticonceptivo de HARMONET se basa en la interacción de varios factores, de los que el más importante es la inhibición de la ovulación y las alteraciones de la secreción cervical (lo que dificulta la entrada de espermatozoides en el útero). Además, se reduce la receptividad del endometrio para la implantación.

Si se toman de forma constante y correcta, la posibilidad de que un anticonceptivo oral falle es del 0,1% por año de tratamiento; sin embargo, la tasa de fallo con el uso habitual de cualquier anticonceptivo oral existente en el mercado es del 5% por año de tratamiento. La eficacia de la mayoría de los métodos de anticoncepción depende de la exactitud con que se siga el tratamiento. El fallo de un método es más fácil que se produzca si se olvida tomar alguno de los comprimidos.

A continuación se indican los beneficios no anticonceptivos relacionado con el uso de anticonceptivos orales, cuyos datos se han obtenido a partir de estudios epidemiológicos realizados empleando formulaciones de anticonceptivo oral conteniendo dosis superiores a 35 µg de etinilestradiol o 50 µg de mestranol.

Efectos sobre la menstruación

- Mejoría en la regularidad del ciclo menstrual
- Disminución de la pérdida de sangre y de la incidencia de anemia por deficiencia de hierro.
- Disminución de la incidencia de dismenorrea

Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación

- Disminución de la incidencia de quistes ováricos funcionales
- Disminución de la incidencia de embarazos ectópicos

Otros beneficios no anticonceptivos

- Disminución de la incidencia de fibroadenomas y enfermedades fibroquísticas de la mama
- Disminución de la incidencia de enfermedades inflamatorias agudas de la pelvis
- Disminución de la incidencia de cáncer de endometrio
- Disminución de la incidencia de cáncer de ovario
- Disminución de la severidad del acné

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Etinilestradiol:

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto intestinal.
- La biodisponibilidad se estima entre el 40-60 %.
- El pico de concentración en suero se alcanza en 1-2 horas.

Gestodeno:

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto intestinal
- La biodisponibilidad se estima del 99 %
- El pico de concentración en suero se alcanza una hora después de la ingestión.

Distribución

Etinilestradiol:

- Elevada unión a albúmina sérica (aproximadamente del 98%).
- Induce un aumento de las concentraciones séricas de globulinas de unión a hormonas sexuales (GHS).
- Las condiciones de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de cada ciclo de tratamiento cuando los niveles de fármaco están un 25–50% más elevados comparados con una única dosis.

Gestodeno:

- Principalmente se une a GHS (en un 50-70%) y en menor medida a la albúmina sérica.
- Tan sólo un 1-2% de la concentración sérica total de fármaco se encuentra en forma de esteroide libre.
- El aumento de GHS que induce el EE provoca un aumento de la fracción de gestodeno unido a GHS y una disminución de la fracción unida a albúmina.
- Las condiciones de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento cuando los niveles de fármaco en suero aumentan del orden de tres a cinco veces.

Metabolismo

Etinilestradiol:

- Sujeto a conjugación presistémica (mucosa del intestino delgado, hígado) y efecto de primer paso hepático.
- La principal reacción de oxidación es una 2-hidroxilación realizada por las enzimas del citocromo P450.
- Una gran cantidad de metabolitos hidroxilados y metilados se encuentran como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato.

Gestodeno:

- Se metaboliza completamente por reducción del grupo 3-ceto y del doble enlace Δ -4, y por varios pasos de hidroxilación.

- Cuando se coadministra con EE, no se ha observado que la presencia de gestodeno tuviera ningún efecto en la cinética del EE.

Eliminación

Etinilestradiol:

- Los niveles en suero disminuyen en dos etapas.
- Vida media final: aproximadamente de 16-18 horas.
- Los metabolitos, en forma de glucurónidos y conjugados sulfatados, son excretados en mayor medida en heces que en orina.

Gestodeno:

- Los niveles en suero disminuyen en dos etapas.
- Vida media final: aproximadamente de 20-28 horas durante repetidas administraciones.
- Los metabolitos son excretados en mayor medida en orina que en heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales para la estimación de los riesgos en humanos se realizaron con ambos componentes del preparado, etinilestradiol y gestodeno, y con su combinación.

En los estudios de tolerancia sistémica tras administración repetida no se observó ningún efecto que pudiera indicar un riesgo inesperado para el ser humano.

Los estudios de toxicidad con dosis repetida a largo plazo para la evaluación de una posible actividad tumorigénica no indicaron potencial tumorigénico en el caso de la utilización terapéutica del preparado en seres humanos. Sin embargo, debe tenerse en consideración que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

Estudios sobre la embriotoxicidad y teratogenicidad del etinilestradiol y la evaluación de los efectos de la combinación sobre la fertilidad de los progenitores, desarrollo fetal, lactancia y capacidad reproductora de las crías, no proporcionaron ningún indicio de riesgo en seres humanos con el empleo recomendado del preparado.

Los estudios in vitro e in vivo realizados con etinilestradiol y gestodeno no produjeron ningún indicio de potencial mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Almidón de maíz
Povidona K25
Estearato de magnesio
Sacarosa
Povidona K90
Macrogol 6.000

Carbonato de calcio
Talco
Cera montana glicolada.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Debe conservarse en lugar fresco y seco. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El medicamento está acondicionado en blísters de Aluminio/PVC. El medicamento está disponible en los siguientes formatos: 1 x 21 comprimidos recubiertos o 3x 21 comprimidos recubiertos.

Los blísters están acondicionados en una bolsa de aluminio junto con un sobre con desecante (sílica gel).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. NOMBRE Y DOMICILIO PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Farma, S.A.
Ctra. Burgos, Km 23. Desvío Algete, Km 1
San Sebastián de los Reyes
28700 Madrid

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 61.975

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

27/04/1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2012