

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cumbran 1,5 mg comprimido EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1,5 mg de levonorgestrel.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 154 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, blancos o casi blancos de 8,00 mm de diámetro, planos y sin recubrimiento con la inscripción “145” en una cara y lisos por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción de urgencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o de haber fallado el método anticonceptivo utilizado.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

El tratamiento conlleva tomar un comprimido. Debe tomarse el comprimido lo antes posible, preferentemente durante las primeras 12 horas, pero no más tarde de las 72 horas (tres días) después de haber mantenido relaciones sexuales sin protección.

Cuanto antes se comience el tratamiento después de las relaciones sexuales sin protección, mayor será la eficacia de este medicamento.

Cumbran 1,5 mg Comprimido puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual.

Si se producen vómitos durante las 3 primeras horas posteriores a la ingestión del comprimido, debe tomarse otro comprimido inmediatamente.

Después de utilizar la anticoncepción oral de urgencia, se recomienda utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo, espermicida, capuchón cervical) hasta que comience el siguiente ciclo menstrual. El uso de Cumbran 1,5 mg Comprimido no constituye una contraindicación de la utilización continua de un método anticonceptivo hormonal ordinario.

Se recomienda a las mujeres que han utilizado medicamentos inductores de enzimas durante las últimas 4 semanas, y que necesitan una anticoncepción de emergencia, que utilicen un anticonceptivo de emergencia

no hormonal, es decir un DIU-Cu, o que tomen una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 2 comprimidos a la vez) si no pueden o no desean utilizar el DIU-Cu (ver sección 4.5).

#### *Población pediátrica:*

El uso de levonorgestrel 1,5 mg comprimido en niñas en edad prepuberal para la indicación de anticoncepción de urgencia no es adecuado.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se recomienda el uso simultáneo de levonorgestrel con medicamentos que contienen acetato de ulipristal (ver sección 4.5).

La anticoncepción de urgencia es un método de uso **ocasional**. En ningún caso debe sustituir a un método anticonceptivo convencional. La anticoncepción de urgencia no evita el embarazo en todos los casos, especialmente si no existe certeza sobre el momento en el que se produjeron las relaciones sexuales sin protección. Si no se sabe con certeza (si la menstruación se retrasa en más de cinco días o si se ha producido una hemorragia anómala en la fecha prevista de la menstruación o han aparecido síntomas indicativos de un embarazo), es preciso realizar una prueba del embarazo para descartarlo.

Si han transcurrido más de 72 horas desde que la mujer ha mantenido relaciones sexuales sin protección en el mismo ciclo menstrual, puede haberse producido la concepción. Por lo tanto, el tratamiento con levonorgestrel después de la segunda relación sexual puede no resultar eficaz para evitar el embarazo.

Datos limitados y no concluyentes sugieren que la eficacia de levonorgestrel se puede ver reducida por el aumento de peso o del índice de masa corporal (IMC) (ver sección 5.1). Todas las mujeres, deben tomar el anticonceptivo de emergencia lo antes posible después de haber mantenido una relación sexual sin protección, independientemente del peso corporal de la mujer o de su IMC.

Si se produce un embarazo después del tratamiento con levonorgestrel, hay que considerar la posibilidad de que exista un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico es probablemente bajo, ya que este medicamento impide la ovulación y la fertilización. El embarazo ectópico puede continuar a pesar de que tenga lugar una hemorragia uterina. Por lo tanto, no se recomienda administrar levonorgestrel a pacientes que tengan riesgo de sufrir un embarazo ectópico (antecedentes de salpingitis o embarazo ectópico).

No se recomienda administrar este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los síndromes de malabsorción graves, como la enfermedad de Crohn, pueden reducir el efecto del levonorgestrel.

Se han notificado casos de episodios tromboembólicos después de la administración de levonorgestrel. Es preciso contemplar la posibilidad de que se produzca un episodio tromboembólico en mujeres que presentan otros factores de riesgo de tromboembolia, especialmente los antecedentes personales o familiares indicativos de trombofilia.

Tras la ingestión del comprimido de levonorgestrel, los ciclos menstruales suelen ser normales y aparecen

en la fecha prevista. En ocasiones se pueden adelantar o retrasar algunos días con respecto a la fecha prevista. Se debe aconsejar a las mujeres que acudan al médico para iniciar o adoptar un método anticonceptivo ordinario. En caso de que no tenga lugar el ciclo menstrual en el siguiente ciclo de descanso de los comprimidos tras el uso de levonorgestrel después del tratamiento anticonceptivo hormonal ordinario, debe descartarse un posible embarazo.

Se desaconseja la administración reiterada de este medicamento en un mismo ciclo menstrual debido a la gran cantidad indeseable de hormonas que la paciente recibe y a la posibilidad de que se produzcan graves alteraciones del ciclo menstrual. Se debe aconsejar a las mujeres que soliciten anticoncepción de urgencia en reiteradas ocasiones que consideren otros métodos de anticoncepción a largo plazo.

El uso de anticonceptivos de urgencia no sustituye a la toma de las precauciones necesarias frente a las enfermedades de transmisión sexual.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

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

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

##### Combinaciones que deben tenerse en cuenta:

El metabolismo del levonorgestrel se potencia con el uso simultáneo de inductores de enzimas hepáticas, principalmente inductores de la enzima CYP3A4. Se ha observado que la administración concomitante de efavirenz reduce los niveles plasmáticos de levonorgestrel (AUC) en aproximadamente un 50%.

Entre los fármacos que se sospecha tienen una capacidad similar de reducir los niveles plasmáticos de levonorgestrel se incluyen, barbitúricos (fenobarbital, primidona), carbamazepina, fenitoína, rifabutina, rifampicina, griseofulvina, ritonavir, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). La eficacia del levonorgestrel puede verse reducida en caso de que se administren de forma simultánea estos fármacos.

En mujeres que han utilizado fármacos inductores enzimáticos durante las últimas 4 semanas y que necesitan anticoncepción de emergencia, debe considerarse el uso de la anticoncepción de emergencia no hormonal (es decir, un DIU-Cu). La toma de una dosis doble de levonorgestrel (es decir, 3000 microgramos dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección) es una opción para las mujeres que no pueden o no deseen utilizar el DIU-Cu, aunque esta combinación específica (una dosis doble de levonorgestrel durante el uso concomitante de un inductor enzimático) no se ha estudiado.

El acetato de ulipristal es un modulador de los receptores de progesterona que puede interactuar con la actividad progestágena del levonorgestrel. Por tanto, no se recomienda la administración simultánea de levonorgestrel con medicamentos que contienen acetato de ulipristal.

Los medicamentos que contienen levonorgestrel pueden aumentar el riesgo de toxicidad por ciclosporina debido a la posible inhibición del metabolismo de la ciclosporina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Este medicamento no se debe administrar a mujeres embarazadas. Su administración no interrumpirá el embarazo.

En caso de que este medicamento falle y el embarazo continúe, los estudios epidemiológicos no indican ningún efecto malformativo de las progestinas en el feto.

Se desconocen las consecuencias para el feto si se administran dosis superiores a 1,5 mg de levonorgestrel.

##### Lactancia

El levonorgestrel se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se recomienda amamantar al niño antes de administrar este medicamento y suspender la lactancia durante al menos 8 horas después de recibir levonorgestrel.

##### Fertilidad

Después del tratamiento de anticoncepción de urgencia con levonorgestrel es probable que se recupere la fertilidad en poco tiempo, por lo que debe continuar utilizándose un método anticonceptivo o comenzar a usarse lo antes posible, después de recibir este medicamento para seguir protegiéndose contra un posible embarazo.

La experiencia clínica no indica ningún efecto sobre la fertilidad en los humanos tras el uso del levonorgestrel. Además, los estudios preclínicos no sugieren efectos perjudiciales en animales (ver sección 5.3).

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si las mujeres sufren cansancio y mareos después de tomar levonorgestrel no deben conducir ni utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

En la tabla siguiente se indica la frecuencia de aparición de los efectos adversos notificados en los ensayos clínicos\* tras la administración de levonorgestrel.

Aparato	Frecuencia de las reacciones adversas	
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea	

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Dolor abdominal inferior	Diarrea <sup>1</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Dolor mamario a la palpación Retraso de las menstruaciones <sup>3</sup> Hipermenorrea <sup>2</sup> Hemorragia <sup>1</sup>	Vómitos
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Cansancio <sup>1</sup>	

\* Ensayo 1 (n = 544): Contraception, 2002, 66, 269-273

\* Ensayo 2 (n = 1359): Lancet 2002, 360:1803-10

<sup>1</sup>No registrado en el ensayo 1.

<sup>2</sup>No registrado en el ensayo 2.

<sup>3</sup>El retraso se define como un período de más de 7 días.

Estas reacciones adversas suelen desaparecer a las 48 horas de la ingestión de levonorgestrel. Hasta el 30 % de las pacientes refieren dolor mamario a la palpación, manchado y hemorragias irregulares que pueden perdurar hasta el siguiente ciclo menstrual, el cual puede retrasarse.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad cutánea tras la ingestión de levonorgestrel.

Se han notificado casos de episodios tromboembólicos durante el período de postcomercialización (ver sección 4.4).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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 al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

No se han notificado reacciones adversas graves tras la ingestión aguda de grandes dosis de anticonceptivos orales. La sobredosis puede provocar náuseas y hemorragia por supresión. No existe ningún antídoto específico y el tratamiento debe centrarse en mitigar los síntomas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores genitales, anticonceptivos de urgencia, código ATC: G03AD01

El mecanismo de acción principal es la inhibición o el retraso de la ovulación mediante la supresión de las concentraciones máximas de la hormona luteinizante (LH). El levonorgestrel interfiere con el proceso ovulatorio solo si se administra antes del comienzo del aumento súbito de las concentraciones de LH. El levonorgestrel no ejerce ningún efecto anticonceptivo de urgencia cuando se administra en un período posterior del ciclo.

En los ensayos clínicos, la proporción observada de embarazos evitados tras el uso de levonorgestrel varió entre el 52 % (Glasier, 2010) y el 85 % (Von Hertzen, 2002) de los embarazos esperados. La eficacia se reduce a medida que transcurre el tiempo desde las relaciones sexuales.

Existen datos limitados y no concluyentes sobre el efecto de un peso corporal elevado/ IMC elevado sobre la eficacia anticonceptiva. En tres estudios de la OMS, no se observó una tendencia a disminuir la eficacia debido a un peso corporal elevado / IMC elevado (Tabla 1), mientras que en los otros dos estudios (Creinin et al., 2006 y Glasier et al., 2010) sí que se observó una reducción de la eficacia anticonceptiva con un peso corporal o IMC elevado (Tabla 2). Ambos meta-análisis excluyeron la administración después de 72 horas de haber mantenido la relación sexual sin protección (es decir, un uso de levonorgestrel fuera de la indicación) y las mujeres que mantuvieron posteriores relaciones sin protección.

Tabla 1: Meta-análisis en tres estudios de la OMS (Von Hertzen et al., 1998 y 2002; Dada et al., 2010)

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Bajo peso 0-18,5</b>	<b>Normal 18,5-25</b>	<b>Sobrepeso 25-30</b>	<b>Obesidad ≥ 30</b>
<b>Nº total</b>	600	3952	1051	256
<b>Nº de embarazos</b>	11	39	6	3
<b>Tasa de embarazos</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Intervalo de confianza</b>	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabla 2: Meta-análisis en los estudios de Creinin et al., 2006 y Glasier et al., 2010

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Bajo peso 0-18,5</b>	<b>Normal 18,5-25</b>	<b>Sobrepeso 25-30</b>	<b>Obesidad ≥ 30</b>
<b>Nº total</b>	64	933	339	212
<b>Nº de embarazos</b>	1	9	8	11
<b>Tasa de embarazos</b>	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
<b>Intervalo de confianza</b>	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

### Población pediátrica

Un estudio prospectivo observacional mostró que en más de 305 tratamientos con los comprimidos anticonceptivos de emergencia con levonorgestrel, siete mujeres quedaron embarazadas resultando un total de tasa de fallo de un 2,3 %. La tasa de fallo en mujeres menores de 18 años (2,6% o 4/153) fue comparable con la tasa de fallo en mujeres de 18 años y mayores (2,0% o 3/152).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo.

### Distribución

Tras la ingestión de un comprimido de levonorgestrel, se observaron concentraciones séricas máximas de levonorgestrel de 18,5 ng/ml a las 2 horas. Tras alcanzar las concentraciones séricas máximas, la concentración de levonorgestrel se redujo con una semivida de eliminación de aproximadamente 26 horas. El levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Únicamente el 1,5 % de las concentraciones séricas totales se presenta en forma de esteroide libre, pero el 65 % se une específicamente a la SHBG. Se determinó que la biodisponibilidad absoluta del levonorgestrel es de casi el 100 % de la dosis administrada.

Aproximadamente el 0,1 % de la dosis materna puede transmitirse al lactante a través de la leche materna.

### Metabolismo o Biotransformación

La biotransformación sigue las vías conocidas del metabolismo esteroideo; el levonorgestrel se hidroxila en el hígado.

No se conoce ningún metabolito con actividad farmacológica.

### Eliminación

Los metabolitos del levonorgestrel, como los conjugados glucurónidos, se excretan en proporciones aproximadamente iguales en la orina y en las heces.

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

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos aparte de la información incluida en otras secciones de la ficha técnica. Los estudios en animales con el levonorgestrel han arrojado signos de masculinización de los fetos femeninos a dosis altas.

Los estudios preclínicos en ratones no mostraron ningún efecto en la fertilidad de la descendencia de las hembras tratadas. En dos estudios sobre los efectos del desarrollo preembrionario antes de la implantación se demostró que el levonorgestrel no provocaba efectos adversos para la reproducción o el crecimiento de los preembriones de ratones *in vitro*.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona (E-1201)

Sílice coloidal anhidra (E-551)

Estearato de magnesio (E-572)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster de PVC/PVDC y aluminio que contiene un comprimido. El blíster viene envasado en una caja de cartón.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

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

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

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

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

**Diciembre 2018**