

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Progyluton comprimidos recubiertos.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto blanco contiene: 2 mg de valerato de estradiol.

Excipientes con efecto conocido: 46,220 mg de lactosa monohidrato y 33,980 mg de sacarosa.

Cada comprimido recubierto marrón claro contiene 2 mg de valerato de estradiol y 0,5 mg de norgestrel.

Excipientes con efecto conocido: 45,720 mg de lactosa monohidrato y 33,433 mg de sacarosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimido recubierto blanco o de color marrón claro, redondo, biconvexos y con un diámetro 6 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia hormonal sustitutiva (THS) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica debida a la menopausia natural o provocada quirúrgicamente en mujeres con útero intacto.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Cómo empezar a tomar Progyluton

Si la paciente presenta aún ciclos menstruales, el tratamiento debe comenzar en el quinto día del ciclo (primer día de la hemorragia menstrual = primer día del ciclo).

Las pacientes con amenorrea o periodos muy infrecuentes o postmenopaúsicas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento, una vez que se haya excluido previamente un embarazo (ver sección 4.6).

##### Posología

Se toma un comprimido de color blanco una vez al día durante los primeros 11 días, seguido de un comprimido de color marrón claro una vez al día durante 10 días. Después de estos 21 días de tratamiento habrá un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos.

##### Administración

Cada envase permite el tratamiento para 21 días. Transcurrido el intervalo de 7 días sin medicación se deberá empezar un nuevo envase de Progyluton, el mismo día de la semana en que comenzó el anterior.

##### Olvido de comprimidos

En caso de olvido de un comprimido, éste debe tomarse tan pronto como sea posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si la paciente ha olvidado tomar varios comprimidos, puede producirse una hemorragia.

Durante el intervalo de 7 días libre de la toma de comprimidos habitualmente aparece una hemorragia, a los pocos días de haber dejado de tomar el último comprimido.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible (ver sección 4.4).

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes con insuficiencia hepática

Progyluton no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Progyluton está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

### Pacientes con insuficiencia renal

Progyluton no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren una necesidad de ajuste de la posología en esta población de pacientes.

### Pacientes de edad avanzada

No existen datos que sugieran una necesidad de ajuste de la posología en pacientes de edad avanzada (en mujeres de 65 años o más), ver sección 4.4.

### Población pediátrica

Progyluton no está indicado para uso en niños y adolescentes.

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse sin masticar, con algo de líquido y se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día.

## **4.3. Contraindicaciones**

La THS no deberá empezarse en presencia de cualquiera de las situaciones siguientes. Se deberá suspender inmediatamente la administración del medicamento si cualquiera de ellas aparece durante la THS.

- Embarazo y lactancia
- Cáncer de mama conocido, antecedentes personales o sospecha del mismo
- Lesiones premalignas conocidas o sospechadas si están influidas por esteroides sexuales
- Tumores estrógeno dependientes malignos conocidos o sospecha de los mismos (p. ej., cáncer de endometrio)
- Hemorragia genital sin diagnóstico establecido
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Antecedentes de herpes gravídico
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Tromboembolismo venoso (TEV) previo o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Anemia de las células falciformes
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej. deficiencia de proteína C, de proteína S o antitrombina, ver sección 4.4)
- Porfiria

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Progyluton no puede utilizarse como anticonceptivo.

Para evitar un embarazo se emplearán cuando sea necesario, medidas anticonceptivas mediante la utilización de métodos no hormonales (con la excepción de los métodos del ritmo y de la temperatura). Si hubiera indicios para sospechar la presencia de un embarazo, se debe interrumpir la toma de comprimidos hasta que haya sido comprobada (ver sección 4.6).

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia relativa a los riesgos asociados con la THS para el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres más jóvenes, el balance beneficio/ riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en las mujeres mayores.

#### Exploración médica/ seguimiento

Antes de iniciar o reinstaurar la THS debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia deben adaptarse a cada caso individual. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuales son los cambios que detecten en sus mamas de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen adecuadas, p. ej. mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada mujer. La exploración de los órganos pélvicos debe incluir una citología cervical de rutina, la exploración del abdomen, las mamas y la presión arterial.

Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis.

#### Trastornos que requieren supervisión

Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estos trastornos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Progyluton, en concreto:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)

- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis
- Trastornos renales
- Esclerosis múltiple
- Prurito
- Corea menor.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

#### Razones para la suspensión inmediata del tratamiento:

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento en caso de que aparezca cualquiera de las contraindicaciones descritas en la sección 4.3 y si aparece cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática,
- Aumento significativo de la presión arterial,
- Aparición por primera vez de cefalea de tipo migrañoso
- Embarazo

Se debe considerar la posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de los factores. No se debe prescribir THS en caso de una evaluación negativa de los beneficios y riesgos.

#### Hiperplasia y carcinoma endometrial

En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial aumenta cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El aumento notificado de riesgo de cáncer de endometrio entre las usuarias de estrógeno solo es de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, en función de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Después de suspender el tratamiento, el riesgo puede mantenerse elevado durante al menos 10 años.

La adición de un progestágeno de forma cíclica durante al menos 10 días por mes/ ciclo de 28 días o de terapia continua con combinación de estrógeno-progestágeno en mujeres no hysterectomizadas, previene el aumento del riesgo asociado a la THS con estrógeno solo.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse hemorragias por disrupción y manchado (spotting). Si estas hemorragias por disrupción o el manchado (spotting) aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la causa, realizando incluso una biopsia de endometrio para descartar neoplasias endometriales malignas.

#### Cáncer de mama

En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS.

#### *Terapia de estrógenos-progestágenos combinados*

El ensayo aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un

aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8).

#### *THS con estrógeno solo*

El ensayo WHI no mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas usuarias de THS con estrógeno solo.

La mayor parte de los estudios observacionales han notificado un ligero aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama que es sustancialmente menor que el observado en las mujeres que toman estrógenos asociados con progestágenos (ver sección 4.8).

Los resultados de un metaanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años.

La THS, especialmente la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección radiológica de cáncer de mama.

#### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.

Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

La THS se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor a desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año de THS que después (ver sección 4.8).

Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un riesgo mayor de TEV y la THS puede añadirse a este riesgo. Por tanto, la THS está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, la edad avanzada, la cirugía mayor, las inmovilizaciones prolongadas, la obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), el embarazo/ periodo post-parto, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el cáncer. No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV después de una intervención quirúrgica. En caso de inmovilización prolongada después de una intervención quirúrgica programada, se recomienda la interrupción temporal de la THS de 4 a 6 semanas antes de la operación. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.

En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un pariente de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de haber informado detalladamente de sus limitaciones (sólo parte de los defectos trombofílicos se identifican con el cribado). Si se identifica un

defecto trombofílico no relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es “grave” (p. ej. deficiencias de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de defectos) la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya reciben tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de la relación beneficio-riesgo del uso de THS.

Si el TEV aparece después del inicio del tratamiento, debe suspenderse la administración del medicamento. Se debe informar a las pacientes para que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si detectan un posible síntoma tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance beneficio/riesgo de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación.

- Tromboembolismo arterial

Dos amplios ensayos clínicos con tratamiento continuado combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA) mostraron un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en el primer año de uso y ningún beneficio a partir de entonces. Un amplio ensayo clínico con estrógenos combinados solos mostró una reducción potencial de las tasas de enfermedad coronaria en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en el total de la población del estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con estrógenos conjugados solos o en combinación con MPA se encontró un aumento de un 30-40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Se desconoce si estos hallazgos se pueden extender a otros compuestos de THS o a vías de administración no orales.

- Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han mostrado evidencias de protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS con estrógeno solo o con combinación de estrógeno - progestágeno.

*Terapia con combinación de estrógeno-progestágeno:*

El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS combinada con estrógeno y progestágeno está ligeramente aumentado. Dado que el riesgo absoluto basal de EAC depende fundamentalmente de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará en edades más avanzadas.

*Estrógeno solo:*

Los datos controlados aleatorizados no han mostrado un aumento del riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas usuarias de terapia con estrógeno solo.

- Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con combinación de estrógeno-progestágeno y la terapia con estrógeno solo se asocian a un riesgo de hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o con el tiempo transcurrido desde la menopausia. No obstante, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

- Demencia

Existe evidencia limitada, proveniente de ensayos clínicos con preparados que contienen estrógenos conjugados, que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia en mujeres de 65 años o más que comienzan el tratamiento. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal y como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos pueden extenderse a otros medicamentos de THS.

- Tumor hepático

Se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos e incluso más raramente tumores hepáticos malignos, después del uso de sustancias hormonales como las contenidas en los medicamentos para THS. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial si aparece dolor severo en el abdomen superior, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

### Otros trastornos

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo que aquellas pacientes con trastornos renales o cardíacos deben ser estrechamente vigiladas.

En general, no se ha establecido una relación entre la THS y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en mujeres tratadas con THS, los aumentos clínicamente relevantes son raros. Sin embargo, si se desarrollase en pacientes individuales una hipertensión clínicamente significativa y mantenida durante el tratamiento con THS se deberá considerar la suspensión de la misma.

Las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógeno o THS dado que, raramente, se han descrito casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento con estrógenos en pacientes con esta alteración.

Aunque los datos recogidos hasta la actualidad sugieren que los estrógenos no alteran el metabolismo de los carbohidratos, las mujeres diabéticas deberán ser controladas durante el inicio del tratamiento hasta que no se disponga de más información.

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables debidas a la estimulación estrogénica bajo el tratamiento con THS tales como hemorragias uterinas anormales. La aparición de hemorragias uterinas anormales frecuentes o persistentes durante el tratamiento es una indicación para un estudio del endometrio.

Los miomas uterinos pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observa, el tratamiento debe suspenderse.



La reactivación de una endometriosis puede producirse durante el tratamiento. Si esto ocurriera se recomienda la suspensión del mismo.

Es necesaria una supervisión médica estrecha (incluyendo la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre de prolactinoma.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con una historia de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a padecer cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras estén en tratamiento con THS.

El uso de la THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan la THS continua combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), dando lugar a un aumento del nivel total de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (determinación de yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres permanecen inalteradas. Las concentraciones séricas de otras proteínas fijadoras pueden también estar elevadas, entre ellas la globulina fijadora de corticoides (CBG), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), originando un aumento de los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa permanecen inalteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden verse aumentadas (renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

Deberá advertirse a las mujeres que Progyluton no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad.

#### Interacción con las pruebas de laboratorio

El uso de esteroides sexuales puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) tales como la globulina de unión a corticoides (CBG) y las fracciones de lípidos / lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio. Para más información ver sección 4.4.

#### Advertencias sobre excipientes

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

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

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

La anticoncepción hormonal debe ser suspendida cuando comience la THS y la paciente debe ser aconsejada que tome precauciones anticonceptivas no hormonales, si es necesario.

Nota: La información de prescripción de medicación concomitante debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.



## Efectos de otros medicamentos sobre Progyluton

*Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (disminución de la eficacia por inducción enzimática) por ejemplo:*

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen los enzimas metabolizadores de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y los productos que contienen el remedio a base de hierbas de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de sangrado uterino.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente a las pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante 4 semanas aproximadamente.

*Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas sexuales:*

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

Por lo tanto, la información de prescripción de medicamentos concomitantes de VIH/VHC debe ser consultada para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada.

*Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas sexuales (inhibidores enzimáticos):*

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, tales como los antifúngicos azólicos (p. ej., fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos, o progestágenos o de ambos.

Las sustancias que sufren una conjugación sustancial (p. ej.: paracetamol) pueden aumentar la biodisponibilidad del estradiol por inhibición competitiva del sistema de conjugación durante la absorción.

En casos concretos pueden variar los requerimientos de los antidiabéticos orales o de la insulina debido a los efectos sobre la tolerancia a la glucosa.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No está indicado el uso de la THS durante el embarazo o la lactancia (ver sección 4.3).

### Embarazo

Progyluton no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Progyluton, éste debe de interrumpirse inmediatamente.

Los datos clínicos disponibles en un número limitado de exposiciones durante el embarazo, no indican la aparición de efectos adversos de norgestrel en el feto. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a la combinación de estrógenos + progestágenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos.

#### Lactancia

Pequeñas cantidades de hormonas sexuales pueden ser excretadas en la leche humana. Progyluton no está indicado durante la lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en usuarios de Progyluton.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más graves asociadas al uso de la THS se mencionan en la sección 4.4.

Otras reacciones adversas comunicadas en usuarias de THS (datos de la farmacovigilancia postcomercialización), pero para las que ni se ha confirmado ni se ha descartado una relación causal con Progyluton son:

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción de hipersensibilidad	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento de peso, Disminución de peso		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Humor depresivo	Ansiedad, Aumento de la libido, Disminución de la libido
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos	Migraña
<b>Trastornos oculares</b>		Alteraciones visuales	Intolerancia a las lentes de contacto
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, Náuseas	Dispepsia	Hinchazón, Vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción cutánea, Prurito	Eritema nudoso, Urticaria	Hirsutismo, Acné
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Calambres musculares
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Sangrado uterino / vaginal incluyendo spotting (irregularidades del	Dolor mamario, Mastalgia	Dismenorrea, Flujo vaginal, Síndrome parecido al premenstrual,

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>
	sangrado que habitualmente remiten a lo largo del tratamiento continuado)		Aumento de las mamas
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema	Fatiga

Se utiliza el término MedDRA más adecuado (versión 8.0) para describir una determinada reacción. No se incluyen los sinónimos o trastornos relacionados, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema (ver sección 4.4).

#### Riesgo de cáncer de mama

En mujeres que toman terapia combinada con estrógeno y progestágeno durante más de 5 años se ha notificado un riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta 2 veces mayor.

El aumento del riesgo en mujeres que reciban tratamiento con solo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciban estrógenos-progestágenos combinados.

El nivel de riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4).

Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

#### **El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos**

##### **Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Edad al comienzo de la THS (años)</b>	<b>Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman después de 5 años</b>
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	13,3	1,2	2,7
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>			
50	13,3	1,6	8,0

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

#### **Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado THS en un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS tras 10 años
<b>THS con estrógenos solo</b>			
50	26,6	1,3	7,1
<b>Estrógenos-progestágenos combinados</b>			
50	26,6	1,8	20,8

\* Tomado de las tasas de incidencia iniciales de Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

#### Estudios WHI en EEUU – Riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
<b>EEC estrógeno solo</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) *
<b>EEC+MPA estrógeno+ progestágeno‡</b>			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

\* estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama.  
‡ Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las no usuarias.

#### Riesgo de cáncer de endometrio

- Mujeres post-menopáusicas con útero

El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 por cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógeno solo ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4).

En función de la duración de tratamiento con estrógeno solo y de la dosis de estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio varía entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años.

La adición de un progestágeno a una terapia con estrógeno solo, durante al menos 10 días por ciclo, puede prevenir este aumento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)).

### Cáncer de ovario

El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4).

Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC del 95% 1,31 - 1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

### Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos acontecimientos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

#### **Estudios WHI– Riesgo adicional de TEV después de 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
<b>Estrógeno solo oral*</b>			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 - 10)
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno oral</b>			
50-59	4	2,3 (1,2 -4,3)	5 (1 - 13)
* Estudio en mujeres sin útero			

### Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno y progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4).

### Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapias con estrógeno solo y con estrógeno-progestágeno está asociado a un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero al depender el riesgo basal fundamentalmente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

### **Estudios WHI combinados – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* en 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 - 5)

\* No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento con estrógeno/progestágeno:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio.
- Tromboembolismo venoso p. ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y tromboembolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 y 4.4)
- Infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular
- Alteraciones subcutáneas y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado y exantema
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Probable demencia en mujeres mayores de 65 años (ver sección 4.4).

#### 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**

La sobredosis puede causar náuseas, vómitos y puede ocurrir hemorragia por privación en algunas mujeres. No hay antídotos específicos y el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: norgestrel y estrógeno, código ATC: G03FB01.

El estrógeno en Progyluton es valerato de estradiol, un profármaco del 17β-estradiol natural humano. El componente norgestrel es un progestágeno sintético.

#### Valerato de estradiol

El principio activo, 17 $\beta$ -estradiol sintético, es idéntico química y biológicamente al estradiol endógeno humano. Sustituye la pérdida de producción de estrógenos que acontece durante la menopausia y alivia los síntomas de la menopausia.

### Progestágenos: norgestrel

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, por lo cual aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma del endometrio.

La adición de un progestágeno disminuye de manera importante el riesgo de hiperplasia de endometrio inducido por estrógenos, en mujeres no hysterectomizadas.

Con la composición y el régimen secuencial de Progyluton, incluyendo un estrógeno monofase de 11 días, seguida de una fase de combinación de estrógeno-progestágeno de 10 días y un intervalo libre de tratamiento de 7 días, se establece un ciclo menstrual en mujeres con el útero intacto, a condición de que la preparación se tome regularmente.

La ovulación no se inhibe durante el uso de Progyluton, y la producción endógena de hormonas apenas está afectada.

### Información de estudios clínicos

#### *Alivio de los síntomas de déficit de estrógenos y los patrones de sangrado*

Durante el climaterio, la reducción y finalmente la pérdida de la secreción ovárica de estradiol puede resultar en una inestabilidad de la termorregulación, causando sofocos asociados a alteraciones del sueño y sudoración excesiva.

La THS alivia muchos de estos síntomas de déficit de estradiol en la mujer menopáusica en las primeras semanas de tratamiento.

La asociación de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógenos durante al menos 10 días por ciclo como en Progyluton, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial y el correspondiente riesgo de adenocarcinoma en mujeres con el útero intacto. La adición de un progestágeno a un régimen de sustitución con estrógenos no ha demostrado que interfiera con la eficacia del estrógeno en sus indicaciones aprobadas.

Estudios observacionales y el ensayo WHI sobre estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (MPA) sugieren una reducción de la morbilidad del cáncer de colon en mujeres postmenopáusicas que toman THS. En el ensayo WHI sobre monoterapia con estrógenos conjugados, no se observó una reducción del riesgo. Se desconoce si estos hallazgos también son extensibles a otros medicamentos de THS.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

- Valerato de estradiol

### Absorción



El valerato de estradiol se absorbe rápida y completamente. El éster de esteroide se desdobla en estradiol y ácido valérico durante la absorción y el primer paso hepático. Al mismo tiempo, el estradiol sufre un intenso metabolismo adicional, p. ej. en estrona, estriol y sulfato de estrona. Solamente sobre el 3% del estradiol llega a estar biodisponible después de la administración oral de valerato de estradiol. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de estradiol.

#### Distribución

La concentración máxima de estradiol en suero es de aproximadamente 30 pg/ml y se alcanza generalmente entre 4 – 9 horas después de la administración oral de los comprimidos. Dentro de las 24 horas después de la administración de los comprimidos, los niveles séricos de estradiol disminuyen hasta una concentración de aproximadamente 15 pg/ml.

El estradiol se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). La fracción de estradiol libre en suero es de aproximadamente el 1 – 1,5% y la fracción unida a la SHBG está en el rango del 30 – 40%.

El volumen de distribución aparente del estradiol tras la administración intravenosa única es de aproximadamente 1 l/kg.

#### Metabolismo

Después del desdoblamiento del éster del valerato de estradiol administrado exógenamente, el metabolismo del fármaco sigue las rutas de biotransformación del estradiol endógeno. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado pero también extrahepáticamente p. ej. en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos diana. Estos procesos implican la formación de estrona, estriol, catecolestrógenos y conjugados sulfatados y glucoronidos de estos compuestos, los cuales son todos claramente menos estrogénicos e incluso no estrogénicos.

#### Eliminación

El aclaramiento sérico total del estradiol después de una administración intravenosa única muestra una alta variabilidad en el rango de 10 – 30 ml/min/kg. Una cierta proporción de los metabolitos del estradiol se excretan por la bilis y sufren la denominada circulación enterohepática. Finalmente los metabolitos del estradiol son excretados principalmente como sulfatos y glucoronidos en la orina.

#### Condiciones de estabilidad

En relación con la dosis única, se observan unos niveles séricos de estradiol aproximadamente 2 veces mayores, después de la administración múltiple. Como media, la concentración de estradiol varía entre 30 (niveles mínimos) y 60 pg/ml (niveles máximos). La estrona como metabolito menos estrogénico, alcanza aproximadamente concentraciones 8 veces mayores en suero, la estrona sulfato alcanza aproximadamente concentraciones 150 veces mayores. Tras la suspensión del tratamiento con Progyluton, los niveles pretratamiento de estradiol y estrona se alcanzan en 2 – 3 días. No hay diferencias en las concentraciones de estrógenos observadas en la fase de tratamiento con valerato de estradiol solo y en la fase de tratamiento en combinación con norgestrel.

- Norgestrel

#### Absorción

Tras su administración por vía oral, norgestrel se absorbe rápida y completamente. El componente activo del racémico norgestrel es levonorgestrel, el cual queda completamente biodisponible a partir del racémico y representa aproximadamente la mitad de la dosis de norgestrel.

#### Distribución

Como promedio, ya se alcanzan concentraciones máximas de levonorgestrel en suero de 7-8 ng/ml a las 1-1,5 horas de la administración de una sola dosis de Progyluton. Posteriormente, los niveles séricos de levonorgestrel disminuyen de forma bifásica, con una semivida terminal de 27 horas, y se alcanzan las concentraciones mínimas de aproximadamente 1 ng/ml 24 horas después de la administración.

El levonorgestrel se une a la albúmina y a la SHBG. Únicamente entre el 1% y el 1,5% de la concentración total de levonorgestrel en suero no se encuentra unido a proteínas. Las fracciones relativas de levonorgestrel libre, levonorgestrel unido a albúmina y levonorgestrel unido a SHBG dependen en gran medida de la concentración sérica de SHBG. Tras la inducción de las proteínas de unión, aumenta la fracción unida a SHBG, mientras que la fracción libre y aquella unida a la albúmina disminuyen. Al final

de la monofase estrogénica del ciclo de tratamiento con Progyluton, la concentración sérica de SHBG alcanza sus niveles máximos para posteriormente disminuir hasta los niveles más bajos al final de la fase combinada. De este modo, la fracción libre de levonorgestrel supone un 1% al principio y un 1,5% al final de la fase combinada. Las fracciones de levonorgestrel unidas a SHBG correspondientes son 70% y 65%, respectivamente.

### Biotransformación

Norgestrel se metaboliza completamente. La biotransformación del principio activo levonorgestrel sigue las rutas metabólicas conocidas del metabolismo esteroideo. No se conocen metabolitos farmacológicamente activos.

### Eliminación

El valor de aclaramiento total del levonorgestrel a partir del suero es de 1 ml/min/kg. Con una semivida de aproximadamente 1 día, se excreta aproximadamente la misma cantidad de metabolitos de norgestrel con la orina y con la bilis.

### Estados de equilibrio

Teniendo en cuenta que la semivida de eliminación sérica del levonorgestrel es de aproximadamente 24 horas, es de esperar que se produzca una acumulación del principio activo en el suero. Así, tras la administración múltiple se observan elevadas concentraciones valle de aproximadamente 1 ng/ml. Sin embargo, debido al cambio simultáneo en la capacidad de unión a proteínas durante el tratamiento (por la disminución de la concentración de SHBG), el área bajo la curva de concentración sérica de levonorgestrel frente a tiempo de levonorgestrel apenas difiere entre el inicio y el final de la fase de tratamiento de 10 días con la combinación estrógeno/progestágeno. Por ello, no se observa acumulación sérica de levonorgestrel tras la administración de dosis múltiples de Progyluton.

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

### Carcinogenicidad

Los resultados de los estudios de toxicidad con administración a dosis repetidas, incluyendo estudios de carcinogenicidad con los dos principios activos, no indican que exista un riesgo particular en relación con el uso en humanos. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

### Embriotoxicidad / teratogenicidad

Los estudios toxicológicos para la reproducción con levonorgestrel (LNG) no dieron indicios de un potencial teratogénico ni un riesgo de virilización de los fetos femeninos en relación con el efecto androgénico parcial de LNG a dosis terapéuticas. No obstante, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Progyluton.

Dado que la administración de 2 mg de valerato de estradiol no produce concentraciones plasmáticas de estradiol no fisiológicas, no cabe esperar que este componente del medicamento suponga un riesgo para el feto.

### Mutagenicidad

En los estudios *in vitro* e *in vivo* con 17 $\beta$ -estradiol o con LNG no se observaron indicios de un potencial mutagénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Comprimido recubierto blanco:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Povidona 25 000  
Talco  
Estearato de magnesio  
Sacarosa  
Povidona 700 000  
Macrogol 6000  
Carbonato de calcio  
Cera montana glicolada

Comprimido recubierto marrón claro:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Povidona 25 000  
Talco  
Estearato de magnesio  
Sacarosa  
Povidona 700 000  
Macrogol 6000  
Carbonato de calcio  
Cera montana glicolada  
Glicerol al 85% (E-422)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Óxido de hierro rojo (E-172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Progyluton comprimidos recubiertos se presenta en un caja que contiene un blíster que consiste en una película transparente de cloruro de polivinilo (PVC) y láminas metálicas de aluminio (lateral mate y selladas térmicamente).

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

Ninguna especial.

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.  
Av. Baix Llobregat, 3 - 5  
08970 Sant Joan Despí – Barcelona  
España

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

53.201

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

21.11.1975 / 21.11. 2010

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

Septiembre 2020

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