

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gracial comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada comprimido azul contiene 0,025 mg de desogestrel y 0,04 mg de etinilestradiol.
- Cada comprimido blanco contiene 0,125 mg de desogestrel y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene aproximadamente 85 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son redondos, planos con bordes biselados y de 6 mm de diámetro. Están codificados con TR8 (comprimidos blancos) o TR9 (comprimidos azules) en un lado y nada en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

La decisión de prescribir Gracial debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Gracial con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cómo tomar Gracial

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el blíster cada día aproximadamente a la misma hora con un poco de líquido si se desea. Se toma 1 comprimido al día durante 22 días consecutivos, empezando por los comprimidos azules durante 7 días y siguiendo con los comprimidos blancos durante 15 días. Los blísteres sucesivos se inician inmediatamente después de dejar un periodo sin tomar comprimidos de 6 días, durante el que normalmente se presenta un sangrado por privación. Éste empieza generalmente en el 2º ó 3º día después de la toma del último comprimido y puede ocurrir que no haya finalizado antes de empezar el siguiente blíster.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de desogestrel en adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Cómo empezar a tomar Gracial

Sin administración previa de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

Se debe empezar a tomar los comprimidos el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Puede empezarse los días 2 a 5, pero en el primer ciclo se recomienda un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos.

Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe iniciar Gracial preferiblemente al día siguiente después del último comprimido activo (el último comprimido que contenga principios activos) de su anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero como muy tarde el día después del periodo de descanso o después del último comprimido inactivo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior. En caso de que se haya usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Gracial preferiblemente el mismo día de la extracción del anillo vaginal o en su caso el día que debe quitarse el parche, pero como muy tarde el día que correspondería a la siguiente aplicación del parche o del anillo vaginal.

Si la mujer ha estado utilizando un método anticonceptivo de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podría cambiar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

El periodo de descanso del método anticonceptivo anterior nunca debe alargarse más allá de la duración recomendada.

Puede que estos métodos anticonceptivos (anillo vaginal o parche transdérmico) no estén comercializados en todos los países de la Unión Europea.

Cambio a partir de un método con progestágeno solo (píldora con progestágeno solo, inyectable, implante) o a partir de un sistema de liberación intrauterino de progestágeno (SLI)

La mujer puede cambiar cualquier día en el caso de la píldora con progestágeno solo (el día de su extracción si lleva un implante o un SLI, cuando corresponda la siguiente inyección en el caso del inyectable), pero en todos estos casos se debe recomendar la utilización de un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de toma de comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no necesita tomar medidas anticonceptivas complementarias.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre del embarazo

En el caso de mujeres en periodo de lactancia ver la sección 4.6.

Debe aconsejarse a la mujer que empiece entre los días 21 y 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre del embarazo. Si empieza después, debe recomendarse a la mujer que utilice un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de toma de comprimidos. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, debe excluirse un embarazo antes de que empiece a tomar el anticonceptivo hormonal combinado o bien la mujer tendrá que esperar a su primer periodo menstrual.

Recomendaciones en caso de olvido de la toma de algún comprimido

Si se produce un retraso **menor de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La usuaria debe tomar el comprimido olvidado en cuanto se acuerde y tomar los siguientes de la forma y a la hora habitual.

Si el retraso es **mayor de 12 horas** la protección anticonceptiva puede verse reducida. Las pautas de actuación para mantener la protección anticonceptiva en este caso se deben regir por las dos reglas básicas siguientes:

1. Nunca se puede dejar de tomar comprimidos durante más de 6 días.
2. Es necesario tomar los comprimidos durante 7 días consecutivos para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Según estas reglas, en la práctica diaria se pueden seguir las siguientes recomendaciones según se trate de:

- **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo y continuar tomando el resto de los comprimidos a su hora habitual. Además, debe utilizar un método de barrera (el preservativo) durante los 7 días siguientes. Si mantuvo relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido se debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo. Este riesgo será mayor cuantos más comprimidos se hayan olvidado y cuanto más próximo al día del olvido esté el periodo sin comprimidos.

- **Semana 2**

La usuaria deberá tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo y continuar tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado sus comprimidos correctamente durante los 7 días previos al primer comprimido olvidado, no es necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si olvidó más de un comprimido, se debe recomendar a la mujer la utilización de precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de que se reduzca la fiabilidad es elevado dada la proximidad del periodo sin comprimidos. No obstante, si se modifica la pauta de administración de los comprimidos siguiendo una de las dos opciones siguientes aún se puede evitar que se reduzca la protección anticonceptiva. Además, se debe tener en cuenta que siempre que la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos en los 7 días previos al primer comprimido olvidado, no es necesario adoptar medidas anticonceptivas adicionales. De no ser así, se debe recomendar a la usuaria que siga la primera de estas dos opciones y tome además precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes al último comprimido olvidado.

- 1ª. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo y continuar tomando el resto de los comprimidos a su hora habitual. Además, debe comenzar el siguiente blíster tan pronto como termine el blíster actual, es decir, sin dejar un descanso. En este caso, no es de esperar que la usuaria presente hemorragia por privación hasta el final del segundo blíster, pero sí puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual durante este tiempo.
- 2ª. También se puede aconsejar a la usuaria que deje de tomar los comprimidos del blíster actual y dejar un periodo sin comprimidos como máximo de 6 días contando los días en que olvidó comprimidos. Posteriormente, continuará con el siguiente blíster.

Siempre que la usuaria olvide la toma de comprimidos activos y posteriormente no presente hemorragia por privación en el primer periodo sin comprimidos, la posibilidad de un embarazo debe ser considerada.

Recomendaciones en caso de alteraciones gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales importantes, la absorción puede no ser completa y deberán tomarse medidas anticonceptivas complementarias.

Si se produjera vómito y/o diarrea intensa dentro de las 3 ó 4 horas posteriores a la ingestión del comprimido, se deben seguir las recomendaciones de la sección 4.2. Si la mujer no desea modificar su pauta normal de toma puede tomar los comprimidos adicionales necesarios de otro envase distinto del actual.

Cómo retrasar o cambiar de día un periodo

El retraso o cambio de día de un periodo no es una indicación del producto. Sin embargo, si en casos excepcionales se requiere retrasar un periodo, la mujer deberá continuar con los comprimidos blancos de un blíster diferente de Gracial, sin dejar de tomar los comprimidos. La prolongación puede continuarse durante un máximo de 15 días hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación la mujer puede experimentar sangrado o manchado intermenstrual. Entonces, tras el intervalo habitual de 6 días sin comprimidos se reanuda la toma regular de Gracial.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la mujer esté acostumbrada con su pauta actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo sin comprimidos en tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no presente sangrado por privación y experimentará manchado y sangrado intermenstrual durante el segundo blíster (al igual que para retrasar un periodo).

4.3. Contraindicaciones

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

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados.

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

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa

- Pancreatitis actual o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales (p. ej. de los órganos genitales o de la mama).
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Gracial.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Gracial.

Trastornos de la circulación

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

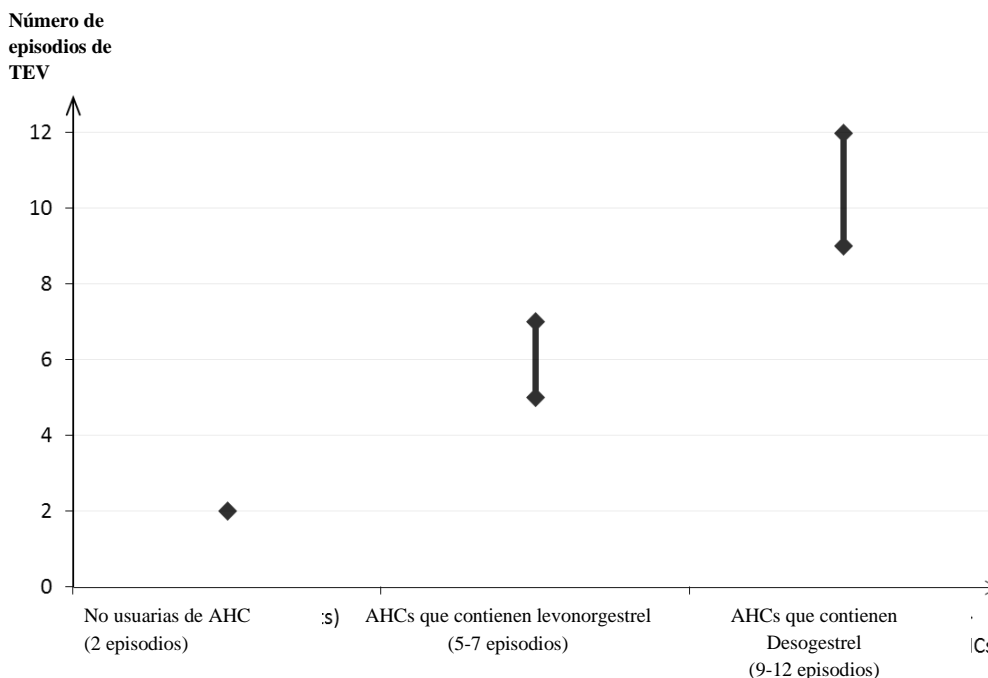
- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Gracial pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Gracial, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**
- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).
- Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene desogestrel, entre 9 y 12 presentarán TEV en un año, en comparación con unas 6² mujeres que utilizan un AHC con levonorgestrel.

¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes productos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Gracial está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Gracial.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Graciosa está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista

arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

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

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

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

Tumores

- Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales combinados constituye un factor de riesgo de desarrollar cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas por el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, todavía es incierto el grado en que este resultado es atribuible al efecto producido por factores de confusión (como son las diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera).
- Un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están tomando anticonceptivos orales, en comparación con las que nunca los han tomado. El riesgo adicional desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cáncer de mama es raro entre mujeres con edad menor de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. El incremento del 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 entre usuarias de anticonceptivos orales tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca.

- En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intraabdominal con peligro de muerte. Si se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Otras patologías

- En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados.
- Durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente estos incrementos de la tensión tienen una repercusión clínica importante. No se ha establecido una relación entre el uso de anticonceptivos hormonales combinados y aumentos en la tensión arterial. Sin embargo, si durante la administración de un anticonceptivo hormonal combinado se presenta hipertensión mantenida de importancia clínica es prudente que el médico recomiende suspender la toma del anticonceptivo y tratar la hipertensión. Cuando se considere oportuno se puede reanudar el empleo de anticonceptivos hormonales combinados si se han alcanzado valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.
- Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis. Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática requieren la interrupción del empleo de anticonceptivos hormonales combinados hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de hormonas sexuales requiere la suspensión del empleo de los anticonceptivos hormonales combinados.
- Los anticonceptivos hormonales combinados pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, no existe evidencia de que sea necesario modificar el régimen de tratamiento en diabéticos. No obstante, estas mujeres requieren supervisión médica estricta durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados.
- El desarrollo de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa se ha asociado con el empleo de anticonceptivos hormonales combinados.
- Ocasionalmente, durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes personales de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando anticonceptivos hormonales combinados.
- 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.

Cuando se aconseje sobre la elección de método(s) anticonceptivos, toda la información anterior debe tenerse en cuenta.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con Gracial, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Gracial en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones que allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados puede verse reducida por ejemplo si la usuaria se olvida de tomar algún comprimido (ver sección 4.2), por molestias gastrointestinales (ver sección 4.2), o por la toma de algún medicamento concomitante (ver sección 4.5).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con Gracial porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse con riesgo de embarazo no esperado y hemorragias intermenstruales (ver sección 4.5).

Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de cualquier anticonceptivo hormonal combinado puede ocurrir que la usuaria presente sangrado intermenstrual (manchado o hemorragia intermenstrual) sobre todo durante los primeros meses de empleo. Por tanto, para la evaluación de cualquier sangrado irregular se debe tener en cuenta que sólo es relevante si éste ocurre después de un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se presentan después de ciclos regulares previos deben considerarse las causas no hormonales y está indicado aplicar medidas diagnósticas adecuadas, para descartar una enfermedad maligna o un embarazo, lo que puede incluir legrado.

En algunas mujeres puede no presentarse la hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos. Si se ha tomado el anticonceptivo hormonal combinado según las instrucciones de la sección 4.2 es improbable que la usuaria esté embarazada. Sin embargo, si el anticonceptivo no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta, o si se han producido dos faltas seguidas, se debe descartar la existencia de embarazo antes de continuar con el empleo del anticonceptivo hormonal combinado.

Pruebas analíticas

La administración de anticonceptivos esteroideos puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles

plasmáticos de proteínas (transportadoras) como por ejemplo globulina transportadora de corticosteroides o fracciones lipídicas y lipoproteicas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Por lo general, estas variaciones se mantienen dentro de los rangos de normalidad de laboratorio.

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de la medicación concomitante, para identificar potenciales interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre Gracial

Pueden producirse interacciones con medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y conducir a la aparición de hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos del envase de AOC, se debe empezar el siguiente envase de AOC justo después del anterior sin dejar el intervalo habitual sin tomar comprimidos.

Tratamiento de larga duración

En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido comunicadas a través de la literatura médica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs (reducen la eficacia de los AOCs por inducción enzimática), p.ej.: barbitúricos, bosentán, carbamazepina, hidantoínas (fenitoína), primidona, rifampicina, rifabutina y los medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, modafinilo, topiramato, y productos que contengan la planta medicinal hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs:

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y/o en combinación con fármacos contra el virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir y telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH/VHC para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres bajo tratamiento de un inhibidor de proteasa o inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (tales como el fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de los estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel.

Efectos de Gracial sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. De esta forma, la concentración en plasma y tejidos puede verse incrementada (por ejemplo: ciclosporina) o disminuida (por ejemplo; lamotrigina).

Interacciones farmacodinámicas

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

Por lo tanto, las usuarias de Gracial deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágenos o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Gracial puede reiniciarse dos semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo la globulina transportadora de corticoesteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Gracial no está indicado durante el embarazo. En caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento con Gracial se debe interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en los numerosos estudios

epidemiológicos sobre anticonceptivos hormonales combinados no se ha encontrado un aumento del riesgo de padecer defectos congénitos en los hijos de mujeres que han empleado anticonceptivos hormonales antes de la gestación. Tampoco sugieren un efecto teratogénico por la toma de anticonceptivos hormonales combinados de forma inadvertida durante los primeros días del embarazo.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Gracial (ver secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede verse influida por el empleo de anticonceptivos hormonales combinados ya que éstos pueden reducir la cantidad de la leche materna y modificar su composición. Por lo general, no se debe recomendar el empleo de anticonceptivos hormonales combinados hasta finalizar completamente el periodo de lactancia materna. Con la leche materna pueden excretarse pequeñas cantidades de anticonceptivos hormonales y/o de sus metabolitos, sin embargo, no se ha demostrado que esto influya de forma adversa sobre la salud del lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Al igual que con todos los anticonceptivos hormonales combinados las mujeres pueden experimentar cambios en su patrón de sangrado, especialmente durante los primeros meses de uso. Pueden consistir en un patrón de sangrado irregular (ausencia, disminución, sangrados más frecuentes o continuos) y cambios en la intensidad del sangrado (aumento o disminución) o en la duración.

Se detallan en la siguiente tabla posibles reacciones adversas que se han notificado en usuarias de Gracial o de anticonceptivos hormonales combinados ¹.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($< 1/1.000$).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos		Inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos psiquiátricos	Alteración del humor, incluyendo depresión	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migrañas		
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, urticaria	Eritema nudoso, eritema multiforme	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama, molestias en la mama	Aumento de tamaño de la mama	Flujo menstrual alterado, secreción mamaria.	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso	

¹ Se utiliza el término MedDRA más apropiado para describir una reacción adversa determinada. No se mencionan los sinónimos ni patologías relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No se han notificado efectos adversos graves tras sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son náuseas o vómitos. En niñas puede producirse una ligera hemorragia vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, anticonceptivos hormonales para uso sistémico, progestágenos y estrógenos, preparados secuenciales, código ATC: G03AB05.

Gracial es un anticonceptivo oral combinado bifásico que contiene desogestrel (DSG) como componente progestagénico. El concepto combifásico de Gracial significa que la dosis de progestágeno es baja y aumenta de forma progresiva, manteniendo reducida la dosis de estrógeno. Con este concepto el control del ciclo puede mejorarse si se compara con un anticonceptivo oral monofásico, manteniendo su alta eficacia anticonceptiva.

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos hormonales combinados se basa en la interacción de diversos factores de los que los más importantes son la inhibición de la ovulación y las modificaciones de la secreción cervical. Además de proteger contra el embarazo, los anticonceptivos hormonales combinados producen efectos beneficiosos no anticonceptivos que, aun considerando los posibles efectos indeseables (ver secciones 4.4 y 4.8), pueden ser útiles a la hora de decidir sobre el método de control de la fertilidad. Durante el empleo de anticonceptivos hormonales combinados los ciclos son más regulares y la menstruación suele ser menos dolorosa y con menor cantidad de sangrado. Esto último puede dar lugar a una menor incidencia de casos de mujeres con deficiencia de hierro. Además, se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales combinados de mayor dosis (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de tumores fibroquísticos en las mamas, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica y embarazo ectópico. Todavía no se ha confirmado si estas conclusiones pueden aplicarse a los anticonceptivos hormonales combinados con menor dosificación.

Población pediátrica

No hay datos clínicos disponibles sobre la seguridad y eficacia en adolescentes menores de 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Desogestrel

Absorción

El desogestrel administrado por vía oral se absorbe y convierte en etonogestrel de forma rápida y completa. Los niveles séricos máximos del fármaco se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,5 horas. La biodisponibilidad es del 62-81%.

Distribución

El etonogestrel se une a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Tan sólo de un 2 a 4% de los niveles séricos totales del fármaco están presentes como esteroide libre, pero el 40 - 70% se une específicamente a la SHBG. La distribución en las proteínas plasmáticas depende del incremento de las concentraciones de SHBG inducidas por etinilestradiol, lo que causa un aumento de la fracción unida a la SHBG, mientras que disminuye la fracción unida a la albúmina. El volumen de distribución aparente del desogestrel es 1,5 l/kg.

Biotransformación

El etonogestrel se metaboliza por completo a través de las rutas metabólicas conocidas para los esteroides. La velocidad de aclaramiento metabólico sérico es de aproximadamente 2 ml/min/kg. No se ha encontrado interacción alguna con la administración concomitante de etinilestradiol.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de disposición final se caracteriza por una semivida de aproximadamente 30 horas. El desogestrel y sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar con un cociente de aproximadamente 6:4.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La farmacocinética del etonogestrel está influida por los niveles de SHBG, que se incrementan 3 veces con el etinilestradiol. Con la administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente de 2 a 3 veces, alcanzando un estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y completa. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta resultante de la conjugación presistémica y del metabolismo de primer paso es de aproximadamente 60%.

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida, pero inespecíficamente, a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5%) e induce un incremento de las concentraciones séricas de SHBG. Se ha determinado un volumen de distribución aparente del etinilestradiol de aproximadamente 5 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol experimenta conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. Se metaboliza primero por hidroxilación aromática, formándose gran variedad de metabolitos metilados e hidroxilados, que se presentan como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfatos. La velocidad de aclaramiento metabólico es de aproximadamente 5 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición. La fase de disposición final se caracteriza por una semivida de aproximadamente 24 horas. El fármaco inalterado no se excreta. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan por vía urinaria y biliar con un cociente de 4:6 y con una semivida de aproximadamente 1 día.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las concentraciones de estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 3 a 4 días cuando los niveles séricos de fármaco son de un 30% a un 40% más altos que si se administra una dosis única.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos si se usan los anticonceptivos hormonales combinados de la forma recomendada. Esto se basa en estudios de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Sin embargo, hay

que tener presente que los esteroides sexuales podrían estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos azules:
sílice coloidal anhidra,
todo-*rac*-alfa-tocoferol,
indigotina (E132),
lactosa monohidrato,
almidón de patata,
povidona,
ácido esteárico.

Comprimidos blancos:
sílice coloidal anhidra,
todo-*rac*-alfa-tocoferol,
lactosa monohidrato,
almidón de patata,
povidona,
ácido esteárico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres con 7 comprimidos azules y 15 blancos. El blíster es de aluminio/PVC y consiste en una lámina de aluminio con una capa para sellado por calor y una película de PVC. Cada blíster se acondiciona en un sobre de aluminio laminado sellado. Los sobres se acondicionan en cajas de cartón junto con el prospecto (1 ó 3 sobres por caja).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Conserve los medicamentos correctamente y manténgalos fuera del alcance de los niños.
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

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.034

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

Fecha de la primera autorización: 10 de abril de 2000
Fecha de la renovación de la autorización: 30 de abril de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023

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