

## FICHA TÉCNICA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mariona Diario 0,15 mg/0,03 mg, comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

21 comprimidos recubiertos con película de color blanco (comprimidos activos):

Cada comprimido recubierto contiene:

Desogestrel 0,15 mg Etinilestradiol 0,03 mg

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato 55 mg, aceite de soja (máximo 0,026 mg)

7 comprimidos recubiertos con película de color verde, de placebo (inactivos):

Estos comprimidos no contienen sustancia activa.

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato 55 mg

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

# 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido activo es un comprimido recubierto de color blanco, redondo de 5,00 mmm de diámetro El comprimido placebo es un comprimido recubierto de color verde, redondo de 5,00 mmm de diámetro

## 4. DATOS CLÍNICOS

# 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Mariona Diario 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 Mariona Diario con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

# 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: vía oral.

## Cómo tomar Mariona Diario

Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario y en el orden que se indica en el envase blíster. La toma de comprimidos es continua. Se tomará un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar el último comprimido del envase anterior. La hemorragia por deprivación suele dar comienzo 2–3 días después de empezar a tomar los comprimidos placebo (última fila) y es posible que no haya cesado antes de empezar el siguiente envase.

#### Cómo se debe empezar a tomar Mariona Diario

• Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (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.

• Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo hormonal combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

Iniciar la toma de Mariona preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su anticonceptivo hormonal combinado previo, pero no más tarde al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de los comprimidos de placebo de su anticonceptivo hormonal combinado previo.

Cuando se haya usado un anillo vaginal o parche transdérmico como anticonceptivo combinado, este tratamiento debe empezar a tomarse preferiblemente el día de la retirada del anillo vaginal o del parche, pero como muy tarde el día que correspondería a la siguiente aplicación del parche o del anillo vaginal. Bajo ninguna circunstancia el periodo de descanso del método anticonceptivo anterior debe alargarse más allá de la duración recomendada.

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 en cualquier día del ciclo a Mariona Diario.

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

• Para sustituir a un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágeno solo, inyección, implante) o un sistema intrauterino de liberación de progestágenos (SIP)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágeno sólo por la píldora de progestágeno cualquier día (si se trata de un implante o de un SIP, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se debe aconsejar que se utilice adicionalmente un método anticonceptivo de barrera durante los primeros siete días de toma de este medicamento.

• Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar a tomar este medicamento inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

• Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Se recomienda a la mujer que empiece a tomar este medicamento tras 21-28 días del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar que utilice un método de barrera adicional durante los 7 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver el apartado 4.6.

## Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

El olvido de la toma de los comprimidos placebo (4ª y útlima fila) no tiene consecuencias. No obstante, éstos deber ser desechados para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos placebo. Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de comprimidos activos (filas 1-3)



La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa **menos de 12 horas** . En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se acuerde de ello y seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la toma de un comprimido se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido se rige por dos normas básicas:

- 1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos más de 7 días.
- 2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia y siguiendo las indicaciones anteriores, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

#### • Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, debe considerar la posibilidad de haber quedado embarazada. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuánto más cerca esté de la fase de comprimidos placebo, mayor es el riesgo de embarazo .

#### • Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Si en los 7 días anteriores al del comprimido olvidado ha tomado los comprimidos correctamente, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, debe aconsejarse la adopción de precauciones adicionales durante 7 días.

#### • Semana 3

El riesgo de reducción de la eficacia es inminente, debido a la cercanía de la fase de 7 días de comprimidos placebo. No obstante, ajustando el programa de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por tanto, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer olvido haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, debe seguir la primera de las dos opciones que se indican a continuación y ha de adoptar precauciones anticonceptivas adicionales en los 7 días siguientes.

- 1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque ello le obligue a tomar dos comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta acabar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos placebo de la última fila deben ser desechados. El siguiente envase se debe empezar inmediatamente. Es improbable que tenga una hemorragia por deprivación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragias por disrupción en los días de toma de comprimidos.
- 2. Suspender la toma de comprimidos activos del envase actual. Entonces, tomar los comprimidos placebos de la última fila durante 7 días como máximos, incluidos los días en que olvidó los comprimidos, y continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por deprivación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

## Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (p. ej.: vómitos o diarrea), puede que la absorción del AOC no sea completa siendo necesario tomar otras medidas anticonceptivas adicionales. Si aparecen vómitos en las 3 – 4 horas siguientes a la toma del comprimido activo, se debe tomar un nuevo comprimido (de reemplazo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debería tomar, si fuera posible, dentro de las 12 horas de la toma habitual. Si transcurrieran más de 12 horas, se seguirían los mismos consejos que para el caso en que se olvida la toma de comprimidos, que se recogen en el apartado "Conducta a seguir si se olvida la



toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, tomará el/los comprimido/s extra de otro envase.

# Cómo retrasar o cambiar de día un periodo

El retraso del periodo no es una indicación del medicamento. Para retrasar un período, en casos excepcionales, la mujer debe continuar con otro envase de Mariona, sin tomar los comprimidos placebo del envase actual. Puede mantener esta extensión tanto como desee, pero solo hasta que se terminen los comprimidos activos del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. Posteriormente, la toma regular de Mariona se reanuda tras la fase de comprimidos placebo.

Para cambiar sus períodos a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por deprivación, y de que experimente manchado y hemorragia por deprivación durante la toma del envase siguiente (igual que cuando se retrasa un período).

## Población pediátrica

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

#### 4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHC) en presencia de las siguientes condiciones. Si alguna de ellas aparece por primera vez mientras se emplean AHC, la administración del preparado debe ser suspendida inmediatamente.

- o Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - o Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - o 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.
  - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - o Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- o Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
  - o Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
  - o Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
  - o Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
  - o Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - o 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:
    - o diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - o hipertensión grave



# o dislipoproteinemia intensa

- o Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- o Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- o Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- o Certeza o sospecha de afecciones malignas de los órganos genitales o de las mamas, si son dependientes de los esteroides sexuales.
- o Hiperplasia endometrial.
- o Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- o Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos de Mariona Diario o a cualquiera de los excipientes enumerados en el apartado 6.1.
- o Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

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

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

#### Advertencias

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

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 este medicamento.

#### 1. Trastornos circulatorios

# 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 Mariona Diario 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 Mariona Diario, 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 estima<sup>1</sup> 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  $6^2$  mujeres que utilizan un AHC con levonorgestrel.

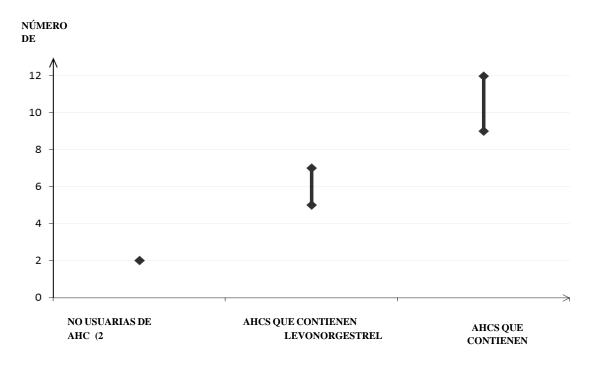
-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> 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 AHC que contienen levonorgestrel.



- 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 AHC.

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 AHC.

#### Factores de riesgo de TEV

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

Este medicamento está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la 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

Obesidad (índice de masa corporal (IMC)
superior a 30 kg/m²).

Comentario

El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> 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.



Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.  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.	Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.  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.  Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Mariona Diario.
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).	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.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal, inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

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). Mariona Diario 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 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/m²).	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 arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	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.		
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (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 un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el toráx, 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.

#### 2. Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC infectadas con el virus del papiloma humano (VPH) durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores de confusión (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de anticonceptivos de barrera).
- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión suelen estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.
- En raros casos, se han comunicado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

## 3. Otras afecciones

• Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.



- Aunque se ha comunicado la aparición de pequeños aumentos de la tensión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos con relevancia clínica. No se ha establecido una relación entre la utilización de AOC y la hipertensión clínica. No obstante, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, debe retirarse el AOC y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse la toma del AOC si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial.
- 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 la audición relacionada por otosclerosis.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática recuperen valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica y/o de un prurito relacionado con colestasis que se hubieran presentado previamente durante el embarazo o durante un uso anterior de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existen evidencias que hagan necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que tomen AOC. No obstante, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, en especial durante la etapa inicial del uso de AOC.
- Durante la utilización de AOC, se han asociado la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.
- 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
- Los comprimidos de color blanco de este medicamento contienen 55 mg de lactosa por comprimido, y los comprimidos verdes contienen 55 mg. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de la glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Al elegir un método anticonceptivo, deberá tenerse en cuenta la información arriba indicada.

## Exploración y consultas médicas

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con este medicamento, 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 este medicamento 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.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia del tratamiento puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos (ver sección 4.2 "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), o en caso de trastornos gastrointestinales (ver sección 4.2 "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") o empleo de medicación concomitantes que reducen la concentración plasmática de etinilestradiol y/o etonogestrel, el metabólico activo de desogestrel (ver sección 4.5).

No deberán utilizarse preparaciones que contiene la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante la toma de este medicamento debido al riesgo del descenso de las concentraciones de plasma y la disminución de los efectos clínicos de Mariona Diario (ver sección 4.5).

#### Reducción del control de los ciclos

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

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen tras ciclos que previamente eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y está indicado tomar las medidas diagnósticas adecuadas para excluir procesos malignos o embarazos. Entre ellas se encontraría el legrado.

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

# Información importante sobre excipientes

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

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

## Interacciones

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

# 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 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3). Por tanto, las mujeres que tomen este medicamento deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de inicial el tratamiento con estos



regímenes de fármacos combinados. Mariona Diario puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

## Efectos de otros medicamentos sobre Mariona Diario

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales inductores de las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citrocromo P450 (CYP), lo que puede provocar un incremento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y conducir a la aparición de hemorragias intermenstruales y/o embarazo.

## 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 durar hasta 28 días.

#### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos inductores enzimáticos deberían 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 activos del envase de AOC, los comprimidos de placebo deben ser desechados y el siguiente envase de AOC se debería comenzar de inmediato.

# Tratamiento de larga duración

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

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

# <u>Sustancias que aumentan el aclaramiento de Mariona Diario (reducen la eficacia de los AOCs por inducción enzimática), p.ej.:</u>

Fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, algunos inhibores de la proteasa del VIH (por ejemplo: ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo: nevirapina, efavirenz) y posiblemente también, oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

#### Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de Mariona Diario

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo: nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo: nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo: boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debería consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH/VHC para identificar potenciales interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de cualquier 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.

# Sustancias que disminuyen el aclaramiento de Mariona Diario (inhibidores enzimáticos)

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol,



itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo: fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan respectivamente 1,4 a 1,6 veces las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol cuando se toman de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.

#### Efectos de Mariona Diario en otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (ej. ciclosporina) o disminuir (ej. lamotrigina). Los datos clínicos indican que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos de CYP1A2 conduciendo a un aumento débil (por ejemplo: teofilina) o moderado (por ejemplo: tizanidina) en sus

concentraciones plasmáticas.

## Pruebas de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroidicos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/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

Mariona Diario está contraindicado durante el embarazo. Si se produjera un embarazo durante el uso de Mariona, debe suspenderse su administración inmediatamente. No obstante, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de madres usuarias de AOC antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOC fueron tomados de forma inadvertida durante un embarazo.

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

#### Lactancia

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición. Por consiguiente, en general no debe recomendarse el empleo de AOC hasta que la madre haya cesado completamente la lactancia de su hijo. Durante el uso de AOC pueden eliminarse por la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos, pero no hay pruebas que estas cantidades puedan afectar al lactante.

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

No se han observado efectos sobre la capacidad de 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.

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 este medicamento o de otros anticonceptivos hormonales combinados<sup>3</sup>. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a <1/100), raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Exacerbación de los síntomas del angioedema hereditario y adquirido
Trastornos del		Retención de		•
metabolismo y nutricionales		líquidos		
Trastornos	Ánimo	Disminución de	Aumento de la	
psiquiátricos	depresivo Ánimo alterado	la líbido	líbido	
Trastornos del	Dolor de	Migrañas		
sistema nervioso	cabeza			
Trastornos oculares			Intolerancia a las	
Trastornos			lente de contacto Tromboembolismo	
vasculares			venoso (TEV)	
vasculares			Tromboembolismo	
			arterial (TEA)	
Trastornos	Náuseas	Vómitos		
gastrointestinales	Dolor abdominal	Diarrea		
Trastornos de la piel		Erupción	Eritema nudoso,	
y del tejido		Urticaria	eritema multiforme	
subcutáneo				
Trastornos del	Dolor mamario	Aumento del	Secreción vaginal	
aparato reproductor	Mastalgia	tamaño de las	Secreción mamaria	
y de la mama		mamas	D: : : : :	
Exploraciones	Aumento de		Disminución de	
complementarias	peso		peso	

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> 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.



Algunas reacciones adversas reportadas por usuarios de AOC se describen en detalle en la sección 4.4., como hipertensión, tumores hormonodependientes (por ejemplo, de hígado o tumores mamarios) y cloasma.

#### Interacciones

Se puede producir sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo a causa 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: www.notificaRAM.es

#### 4.9. Sobredosis

Hasta la fecha no ha habido ningún caso de sobredosis grave con este medicamento. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden producirse en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, sangrado vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas Código ATC: G03A A09.

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados se basa en la interacción de diversos factores, de los cuales el más importante es la inhibición de la ovulación y los cambios en 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 de menor dosis.

# Población pediátrica

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Desogestrel

# Absorción

La administración oral de desogestrel se absorbe completamente y se convierte con rapidez en etonogestrel. Las concentraciones séricas máximas de 2 ng/ml se alcanzan 1,5 horas después de una sola toma. La biodisponibilidad es de 62-81 %.



## Distribución

Etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG). De la concentración sérica total del medicamento solo está presente entre el 2-4% como esteroide libre. El 40-70% está específicamente unida a SHBG. El incremento inducido por etinilestradiol en SHBG influye en la distribución de las proteínas séricas, causando un aumento de la fracción unida a SHBG y una disminución de la fracción unida a albúmina. El volumen de distribución aparente del desogestrel es de 1,5 l/kg.

## <u>Metabolismo</u>

Etonogestrel se metaboliza por completo mediante las vías conocidas del metabolismo de esteroides . La velocidad de depuración metabólica a partir del suero es de aproximadamente 2 ml/min/kg. No se encontró ninguna interacción con el etinilestradiol que se administra concomitantemente.

#### Eliminación

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación final se caracteriza por una vida intermedia de aproximadamente 30 horas. El desogestrel y sus metabolitos se excretan en una relación urinaria/biliar de 6:4.

## Condiciones de estado estacionario

La farmacocinética del etonogestrel depende de los niveles de SHBG, que se triplican por el etinilestradiol. Después de una toma diaria, las concentraciones séricas del etonogestrel aumentan de dos a tres veces, alcanzado las condiciones de estado estacionario durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

#### Etinilestradiol

#### Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápidamente y por completo después de la administración por vía oral. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 80 pg/ml se alcanzan dentro de las siguientes 1-2 horas . La biodisponibilidad absoluta, que es resultado de la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso, es aproximadamente de 60% .

## **Distribución**

Etinilestradiol se une en un gran porcentaje a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5%), aunque de manera inespecífica, e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG . Se determinó un volumen aparente de distribución cercano a 5 l/kg.

## Biotransformación

El etinilestradiol es objeto de conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado e hígado. Se metaboliza principalmente mediante hidroxilación aromática, y se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, los cuales están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La velocidad de depuración metabólica es cercana a 5 ml/min/kg. *In vitro*, el etinilestradiol es un inhibidor reversible del CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, y un inhibidor irreversible por metabolismo de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2.

## Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases; la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 24 horas. La porción del fármaco sin cambios no se excreta; los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una relación urinaria/biliar de 4: 6. La vida media de excreción de los metabolitos es de alrededor de 1 día.

## Condiciones de estado estacionario



Las concentraciones de estado estacionario se alcanzan después de 3 a 4 días cuando los niveles séricos del fármaco están 30 a 40% superiores, en comparación con una sola dosis.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan un riesgo especial para los humanos según los estudios convencionales sobre la seguridad, la farmacología, la toxicidad de dosis repetidas, la genotoxicidad, el potencial carcinogénico, la toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No obstante, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular los tejidos y la aparición de tumores dependientes de las hormonas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

# 6.1. Lista de excipientes

## Comprimidos activos (blancos): Núcleo:

Lactosa monohidrato Almidón de maíz Povidona K-30 (E1201) d-alfa-tocoferol (E307) Aceite de soja Sílice coloidal hidratada (E551) Sílice coloidal anhidra (E551) Ácido esteárico (E570)

#### **Recubrimiento:**

Hipromelosa 2910 (E464) Triacetina (E1518) Polisorbato Dióxido de titanio (E171)

## Comprimidos placebo (verdes):

#### Núcleo:

Lactosa monohidrato Almidón de maíz Povidona K-30 (E1201) Sílice coloidal anhidra (E551) Estearato de magnesio (E572)

#### **Recubrimiento:**

Hipromelosa 2910 (E464) Triacetina (E1518) Polisorbato Dióxido de titanio (E171) Laca aluminio FD & C Blue 2 (E132) Óxido de hierro amarillo (E172)

#### 6.2. Incompatibilidades

No procede



#### 6.3. Periodo de validez

2 años

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de hoja de aluminio de presión y película de PVC/PVCD de color claro ligeramente opaco.

#### Tamaños del envase:

- 1 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 comprimidos activos y 7 comprimidos placebo)
- 3 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 comprimidos activos y 7 comprimidos placebo)
- 6 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 comprimidos activos y 7 comprimidos placebo)
- 13 x 28 comprimidos recubiertos con película (21 comprimidos activos y 7 comprimidos placebo)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

EXELTIS HEALTHCARE S.L.

Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo, 19200, Azuqueca de Henares, Guadalajara España

# 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78512

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

Marzo 2015/Abril 2018

# 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024