

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Darleena 3 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipiente con efecto conocido: 70,17 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido cilíndrico, biconvexo, de color amarillo pálido y un diámetro aproximado de 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral. La decisión de prescribir Darleena 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 Darleena con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

Posología

Cómo tomar Darleena

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 blíster. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Se empezará un nuevo blíster tras un intervalo de 7 días sin tomar comprimidos, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo dos o tres días después de tomar el último comprimido, y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente blíster.

Cómo se debe empezar a tomar Darleena

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual).

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

La mujer debe empezar a tomar Darleena preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo, o a más tardar al día siguiente de finalizar el intervalo habitual sin tomar comprimidos o la toma de los comprimidos de placebo de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Darleena preferiblemente el día de la retirada, o a más tardar cuando se hubiera tenido que volver a aplicar.

- Para sustituir a un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágeno sólo, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).

La mujer puede sustituir la píldora de progestágeno sólo por Darleena cualquier día (si se trata de un implante o de un SLI, 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 Darleena.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar a tomar Darleena 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 Darleena 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 adicionalmente 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 la sección 4.6.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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 cuanto más cerca esté de la semana de descanso, 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 proximidad de la semana de descanso. 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. Debe empezar el siguiente blíster en cuanto se le acabe el actual, sin dejar, por tanto, separación entre ellos. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo blíster, pero puede presentar manchado o hemorragias intermenstruales en los días de toma de comprimidos.
2. También se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar comprimidos, incluyéndose en este período los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego volverá a empezar con el siguiente blíster.

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo sin comprimidos, hay que considerar la posibilidad de que haya quedado embarazada.

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, 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 blíster.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente blíster de Darleena sin dejar la semana de descanso habitual. La extensión de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo blíster. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia intermenstrual o manchado. A continuación se deja el periodo habitual sin comprimidos de 7 días y se reanuda la toma regular de Darleena .

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer esté acostumbrada conforme a su ciclo actual, debe acortar la siguiente semana de descanso tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por privación y de que experimente una

hemorragia intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (como ocurre cuando se retrasa un período).

4.3. Contraindicaciones

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

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

- 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, 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

- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fracaso renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Certeza o sospecha de afecciones malignas (p.ej., de los órganos genitales o de las mamas), si son dependientes de los esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 Darleena.
- 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 a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Darleena.

- En caso de sospecha o confirmación de TEV o TEA, se debe suspender el uso de AHC. En caso de iniciar un tratamiento anticoagulante, se deberá empezar un método de anticoncepción alternativo adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).
- 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 Darleena 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 Darleena, 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).

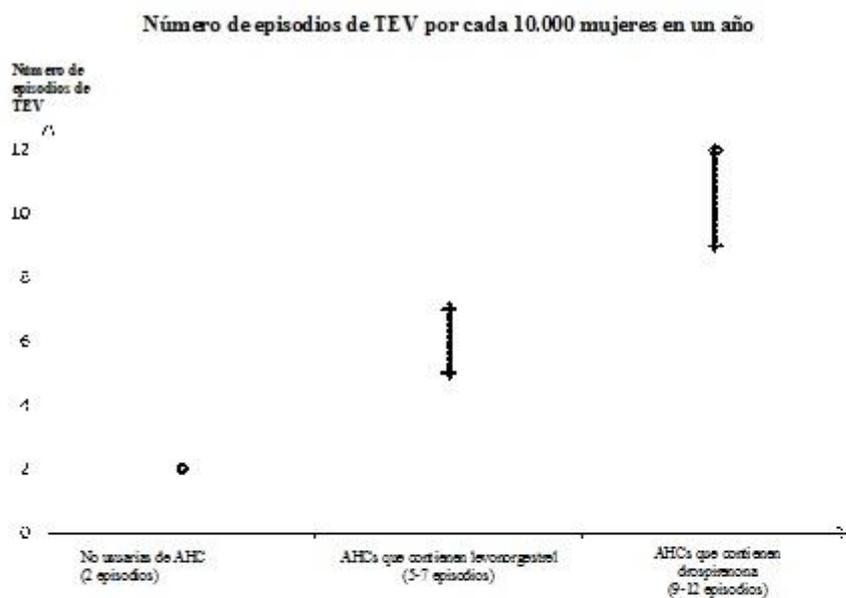
Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

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.

¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos 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.



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).

Darleena 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	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.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar 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 Darleena.
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.	
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 se debe derivar 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 hasta 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 usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Darleena 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 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 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

En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC durante largos periodos de tiempo (> 5 años), sin embargo sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo puede ser atribuido a factores de confusión relacionados con la conducta sexual u otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

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 que suponen una amenaza para la vida. 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.

El uso de AOCs de dosis alta (con 0,05 mg de etinilestradiol) disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario. No se ha confirmado si esto también es aplicable a los AOCs de baja dosis.

- Otras afecciones

El componente progestagénico de Darleena es un antagonista de la aldosterona, con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no se espera que aparezca un aumento de los niveles de potasio. Sin embargo, en un estudio clínico, en algunas pacientes con alteración de la función renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio se modificaron levemente, pero no significativamente, aumentando durante la administración de drospirenona. Por ello se recomienda vigilar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal y que presenten unos niveles séricos de potasio pre-tratamiento en el rango superior de la normalidad, y particularmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver sección 4.5.

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. La suspensión inmediata del uso de AOC sólo está justificada en estos raros casos. Si, durante el uso de un AOC, en caso de hipertensión preexistente, se registran valores constantemente elevados de la tensión arterial o un aumento significativo de ésta que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe retirarse el AOC. Cuando se considere apropiado, puede reanudarse la toma del AOC si gracias al tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de tensión arterial.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado de que las siguientes afecciones se producen o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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

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 de baja dosis (< 0,05 mg de etinilestradiol). 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 registrado empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de 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.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Darleena, 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 a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Darleena 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 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 de los AOC puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos (ver sección 4.2), o en caso de trastornos gastrointestinales (ver sección 4.2) o empleo de medicación concomitante (ver sección 4.5).

Reducción del control de los ciclos

Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia intermenstrual), 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 descanso. 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.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos 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. La drospirenona produce un aumento de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antiminerlocorticoide.

Advertencias 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

Nota: Se debe consultar la información sobre medicación concomitante para identificar interacciones potenciales.

- Influencia de otros medicamentos sobre Darleena

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden conducir a la aparición de hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción. Las siguientes interacciones han sido notificadas y obtenidas de la literatura científica.

Metabolismo hepático

Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de las enzimas hepáticas, lo que puede provocar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (por ej. con fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicamentos para el VIH (por ej. ritonavir nevirapina) y también posiblemente con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Habitualmente se observa una inducción enzimática máxima en unos 10 días, pero puede mantenerse al menos hasta 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

Interferencia con la circulación enterohepática

También se han notificado fallos de los anticonceptivos con antibióticos como las penicilinas y tetraciclinas. No se ha dilucidado el mecanismo de este efecto.

Medidas a tomar

Las mujeres tratadas durante períodos cortos con cualquiera de los grupos de medicamentos mencionados anteriormente, o con los principios activos individuales (medicamentos inductores de las enzimas hepáticas) aparte de rifampicina, deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC, es decir, durante el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y los 7 días siguientes a la suspensión.

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del AOC mientras dure la administración de rifampicina y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

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 mujeres tratadas con antibióticos (aparte de rifampicina, ver anteriormente) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de suspender el tratamiento.

Si la administración concomitante del medicamento dura más que los comprimidos del blíster de AOC, se debe empezar el siguiente blíster de AOC sin dejar el habitual intervalo sin tomar comprimidos.

Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación de sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan sobre el metabolismo de la drospirenona

- Influencia de Darleena sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (ej. ciclosporina) o disminuir (ej. lamotrigina).

Basándose en estudios de inhibición *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo* realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, parece improbable la interacción de drospirenona a la dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos.

- **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 tanto, las mujeres que tomen Darleena deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estas combinaciones de medicamentos. Darleena puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estas combinaciones de medicamentos.

- **Otras interacciones**

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), no mostró un efecto significativo sobre los niveles de potasio sérico. Sin embargo, el uso concomitante de Darleena con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio no ha sido estudiado. En estos casos se debería vigilar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Ver sección 4.4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Darleena está contraindicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el uso de Darleena, debe suspenderse su administración inmediatamente. 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 han observado efectos adversos en estudios experimentales con animales durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En función de estos datos en animales, no se pueden descartar los efectos adversos debidos a la acción hormonal de los principios activos. Sin embargo, la experiencia general con AOC durante el embarazo no proporciona evidencias de dicho efecto adverso en humanos.

Los datos disponibles acerca del uso de Darleena durante el embarazo son demasiado limitados para extraer conclusiones relativas a sus efectos negativos sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha no se dispone de datos epidemiológicos de interés.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Darleena (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. Estas cantidades pueden afectar al lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o para utilizar maquinaria en usuarias de AOC.

4.8. Reacciones adversas

Para los efectos adversos graves en usuarias de AOC ver la sección 4.4.

Se han registrado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Darleena :

Sistema de clasificación de órganos MEDRA	Frecuencia de Reacciones Adversas			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, asma	Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
Trastornos psiquiátricos	Ánimo depresivo			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos del oído y laberinto			Hipoacusia	
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión, hipotensión	Tromboembolismo venoso (TEV) Tromboembolismo arterial (TEA)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, eczema, prurito, alopecia	Eritema nudoso, eritema multiforme	
Trastornos del aparato reproductor y de	Trastornos menstruales, hemorragia intermenstrual, dolor	Aumento del tamaño de las mamas, cambios en la libido,	Secreción mamaria	

la mama	mamario, mastalgia, leucorrea, moniliasis vaginal	vaginitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquidos, cambios en el peso corporal		

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 registrado los siguientes efectos adversos graves en mujeres usuarias de AOC, que se discuten en la sección 4.4:

- Tromboembolismo venoso;
- Tromboembolismo arterial;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o deterioro de cuadros en los que la asociación con un AOC no resulta concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico; ictericia colestática;
- Cloasma;
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden necesitar el cese de la toma de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha no ha habido ningún caso de sobredosis con Darleena . 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: G03AA12.

Índice de Pearl de fallo del método: 0,09 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,32).

Índice de Pearl global (fallo del método + fallo de la usuaria): 0,57 (límite superior del intervalo de confianza 95%: 0,90).

El efecto anticonceptivo de Darleena se basa en la interacción de diversos factores, el más importante de los cuales es la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Darleena es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol y el gestágeno drospirenona. En dosis terapéuticas, la drospirenona posee también propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides leves. Carece de cualquier tipo de actividad estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide. Esto otorga a la drospirenona un perfil farmacológico muy parecido al de la progesterona natural.

Datos procedentes de estudios clínicos indican que las leves propiedades antimineralocorticoides de Darleena producen un efecto antimineralocorticoide ligero.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Drospirenona

Absorción

La drospirenona se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral. Tras la administración de una dosis única se alcanzan, entre 1-2 horas después de la ingestión, concentraciones séricas máximas del principio activo de aproximadamente 38 ng/ml. La biodisponibilidad es de entre el 76 y 85%.

La ingestión concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad de drospirenona.

Distribución

Tras su administración por vía oral, los niveles de drospirenona en suero disminuyen con una semivida terminal de 31 horas. Drospirenona se une a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo el 3-5% de la concentración total del principio activo en suero está presente en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por etinilestradiol no afecta a la unión de drospirenona a las proteínas séricas. El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformación

La drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Una pequeña parte de la drospirenona es metabolizada por el citocromo P450 3A4, y ésta ha demostrado tener capacidad de inhibir dicha enzima y también los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19, *in vitro*.

Eliminación

La tasa de aclaramiento metabólico de la drospirenona en suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirenona se elimina sólo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se eliminan por heces y orina y el cociente de eliminación es de 1,2 a 1,4 aproximadamente. La semivida de eliminación de los metabolitos por orina y heces es de unas 40 horas.

Condiciones del estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones séricas máximas de drospirenona en fase de estado estacionario de unos 70 ng/ml después de alrededor de 8 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumularon en un factor de 3 aproximadamente, como consecuencia del cociente entre la semivida terminal y el intervalo de administración.

Poblaciones especiales

Efecto sobre la alteración de la función renal:

Los niveles de drospirenona en estado estacionario en mujeres con alteración renal leve (aclaración de creatinina Cl Cr, 50 – 80 ml/min) fueron comparables con aquellos de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona alcanzaron un valor medio de un 37 % superior en mujeres con alteración renal moderada (Cl Cr, 30 – 50 ml/min), comparados con aquellos valores de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado también por las mujeres con alteración renal leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efecto sobre la alteración de la función hepática:

En un estudio de dosis única, el aclaramiento oral (Cl/F) disminuyó aproximadamente un 50 % en voluntarias con alteración hepática moderada, comparado con las voluntarias con función hepática normal. La disminución en el aclaramiento de drospirenona observada en voluntarias con alteración hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en términos de niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a hipercalcemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que drospirenona es bien tolerada en pacientes con alteración hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

Grupos Étnicos:

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de drospirenona, ni de etinilestradiol, entre mujeres japonesas y caucásicas.

- Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol se absorbe de forma rápida y completa después de su ingestión. Tras la administración de 30 microgramos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 100 pg/ml al cabo de 1-2 horas de la ingestión. El etinilestradiol sufre un intenso efecto de primer paso, que muestra grandes variaciones de unos individuos a otros. La biodisponibilidad absoluta es del 45 % aproximadamente.

Distribución

El etinilestradiol tiene un volumen de distribución aparente de 5 l/kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 98 % aproximadamente. El etinilestradiol induce la síntesis hepática de SHBG y de CBG. Durante el tratamiento con 30 microgramos de etinilestradiol la concentración plasmática de SHBG aumenta de 70 nmol/l a unos 350 nmol/l.

El etinilestradiol pasa en pequeñas cantidades a la leche materna (0,02 % de la dosis).

Biotransformación

El etinilestradiol se metaboliza completamente (aclaramiento plasmático metabólico: 5 ml/min/kg).

Eliminación

El etinilestradiol no se elimina en forma intacta en grado significativo. La proporción de eliminación urinaria: biliar de los metabolitos de etinilestradiol es de 4:6. La semivida de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente. La semivida de eliminación es de 20 horas.

Condiciones del estado estacionario

Las condiciones de la fase de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de 1,4 a 2,1 aproximadamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de la drospirenona y del etinilestradiol se limitaron a los asociados a la acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad para la reproducción revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales considerados como específicos de especie. Tras la exposición a dosis superiores a las de las usuarias de Darleena, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Polacrilina potásica
Lauril sulfato de sodio
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento:

Opadry amarillo que contiene:
Macrogol 3350
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC aluminio.

Presentaciones:

21 comprimidos

2x21 comprimidos

3x21 comprimidos

6x21 comprimidos

13x21 comprimidos

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

Pharma Bavaria Internacional (PBI), Portugal Unipessoal Lda

Viel da Beloura, nº 6, Lj 19

2710-693 Sintra

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>