

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Liberelle 0,25 mg/0,035 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 250 microgramos de norgestimato y 35 microgramos de etiniletradiol.

Excipientes con efecto conocido

Lactosa monohidrato: 75,74 mg, ver sección 4.4.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido azul, cilíndrico, biconvexo con un diámetro de 6 mm (5,9 - 6,1) y un grosor de 2,5 mm (1,5 - 3,5).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

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

4.2. Posología y forma de administración

Para administración oral.

Cómo tomar Liberelle

Los comprimidos deben tomarse todos los días a la misma hora, con algo de agua si fuera necesario, en el orden indicado en el blíster. Deberá tomarse un comprimido diario durante 21 días consecutivos. El blíster siguiente deberá iniciarse después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el que suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia se inicia normalmente 2 ó 3 días después de tomar el último comprimido y es posible que no haya terminado cuando se empiece el siguiente envase.

Cómo iniciar Liberelle

- Si no se ha usado un anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior)

Los comprimidos tienen que empezar a tomarse en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual).

-Se puede comenzar entre los días 2-5 del ciclo pero en este caso se recomienda la utilización de un método de barrera los 7 primeros días del ciclo.

Si se ha usado antes otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).

La mujer debe comenzar con Liberelle preferiblemente el día después de la toma del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AHC anterior, y como muy tarde en el día siguiente del intervalo del comprimido placebo o comprimido sin principio activo habitual de su AHC anterior. En caso de que se haya utilizado un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe comenzar a usar Liberelle preferentemente el día de la eliminación y como muy tarde cuando la siguiente aplicación se hubiese realizado

Si se ha usado antes un método con progestágeno solo (comprimido, inyección, implante anticonceptivo) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno.

La mujer puede cambiarse cualquier día desde los comprimidos orales de progestágeno (desde un implante o el SIU en el día de su retirada, desde un inyectable cuando corresponda la inyección siguiente), pero debe aconsejarse en todos estos casos que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de latoma de los comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo

La mujer puede empezar a tomar Liberelle inmediatamente. Cuando lo haga, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Se recomienda tomar Liberelle entre 21 y 28 días después del parto o el aborto en el segundo trimestre. Cuando se inicie más tarde, debe aconsejarse a la mujer que utilice además un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos. No obstante, si ya ha habido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de un embarazo antes de empezar a usar el AOC, o la mujer tiene que esperar a tener su primer período menstrual.

Para las mujeres lactantes, ver sección 4.6.

Olvido de un comprimido

Si pasan **menos de 12 horas** sin tomar el comprimido, la protección anticonceptiva no disminuye. La mujer debe tomar el comprimido en cuanto lo recuerde y debe continuar tomando los demás comprimidos como lo hacía habitualmente.

Si el tiempo transcurrido desde el momento en que debería haber tomado el comprimido es de **más de 12 horas** la protección anticonceptiva podría verse disminuida. Para el correcto manejo del olvido de la toma de comprimidos se pueden seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma del comprimido nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.
2. Para conseguir una adecuada supresión del eje ovárico-pituitario-hipotalámico es necesaria la toma del comprimido durante 7 días ininterrumpidamente.

Por consiguiente, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

• **Día 1 - 7**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, continúe tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método de barrera durante los 7 días siguientes. Si se mantuvieron relaciones sexuales en los 7 días anteriores, debe tenerse en cuenta la posibilidad de embarazo. Cuantos más comprimidos se hayan olvidado y más próxima esté de la semana de descanso habitual, mayor es el riesgo de embarazo.

• **Día 8 - 14**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, continúe tomando los comprimidos a la hora habitual. En el caso de que se hayan tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido que se olvidó, no es necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Sin embargo, si ha olvidado más de un comprimido, se debe advertir a la usuaria el uso de precauciones extra durante 7 días.

• **Día 15 - 21**

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la semana de descanso. Sin embargo, mediante el ajuste del calendario de la toma del comprimido se puede aún prevenir una disminución de la protección anticonceptiva. Mediante el seguimiento de cualquiera de las dos opciones siguientes, no hay necesidad de utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, con tal que la usuaria haya tomado correctamente todos los comprimidos durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado. Si este no es el caso, se debe advertir a la usuaria de utilizar la primera de las dos opciones que se dan a continuación y también de utilizar un método anticonceptivo no-hormonal fiable durante los siguientes 7 días.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado en cuanto se acuerde, incluso si ello significa tomar dos comprimidos a la vez. Después, puede continuar tomando los demás comprimidos de la forma habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, es decir, no debe existir un período de descanso entre los envases. Es poco probable que la usuaria tenga hemorragia por privación hasta que no termine el segundo envase, pero puede tener manchado o hemorragia intermenstrual durante los días que está tomando el comprimido.
2. También se debe advertir a la usuaria el discontinuar la toma del comprimido a partir del envase actual. Debe tener un intervalo de tiempo sin tomar el comprimido de hasta 7 días, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y después continúa con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó tomar algún comprimido y posteriormente no tiene hemorragia por privación en la siguiente semana de descanso, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Cómo posponer una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo menstrual, la mujer debe empezar un envase nuevo de Libelle sin realizar el intervalo sin comprimidos. Esta pauta puede prolongarse mientras se desee hasta el final del segundo envase. Mientras esté tomando este segundo envase la mujer puede sufrir hemorragia intermenstrual o manchado. Se reanuda luego la toma regular de Libelle tras el intervalo habitual de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar el periodo a un día de la semana distinto al de la pauta actual, puede aconsejarse a la mujer que acorte el intervalo sin comprimidos en los días que desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no tenga hemorragia por privación y de que sufra hemorragia intermenstrual y manchado mientras tome el envase siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

Consejos en caso de trastornos digestivos

Si se producen trastornos digestivos intensos (ej., vómitos o diarrea), es posible que la absorción no sea completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido, debe tomarse un nuevo comprimido lo antes posible. Si transcurren más de 12 horas, deben aplicarse los consejos relativos a los comprimidos olvidados que aparecen en esta sección. Si la mujer no desea cambiar su pauta de administración habitual, tendrá que tomar el comprimido o comprimidos adicionales de otro envase blíster.

Personas de edad avanzada

El uso de este producto no está indicado en mujeres después de la menopausia.

Población pediátrica

El uso de este producto no está indicado antes de la menarquia.

4.3. Contraindicaciones

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 1. Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 2. 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 (ver sección 4.4).
 3. Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 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).
 1. Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 2. Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 3. Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante del lupus).
 4. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 5. 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 mientras los valores de la función hepática no han vuelto a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas conocidas o con sospecha de los órganos genitales o las mamas, si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Ictericia colestática del embarazo o ictericia en uso anterior de la píldora
- Cardiopatía valvular con complicaciones.
- Presencia o antecedentes de pancreatitis, cuando se asocia con hipertriglicéridemia grave.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Si se produce alguna de estas condiciones por primera vez durante el uso de Liberelle, debe interrumpirse inmediatamente la toma de comprimidos.

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 Liberelle.

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 Liberelle.

Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Liberelle, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y 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 Liberelle 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.

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 (incluido Liberelle) o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar Liberelle se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, 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.**

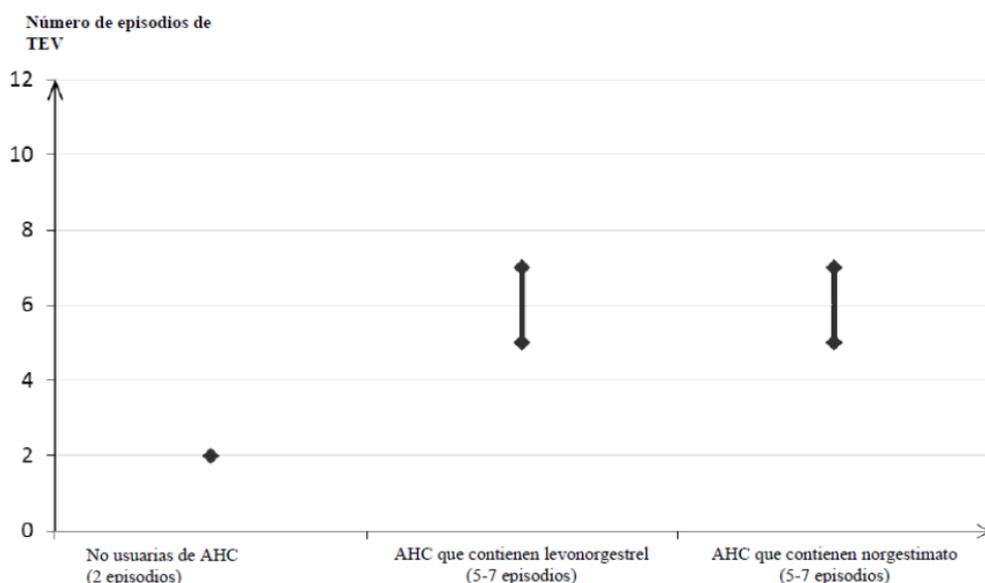
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

Las evidencias actuales sugieren que el riesgo de los AHC que contienen norgestimato es similar al riesgo de los AHC que contienen levonorgestrel. El número de TEVs por año con dosis bajas de AHCs 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



¹ Punto medio del intervalo de 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).

Liberelle 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. 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	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 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 Liberelle.

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 7 de 19 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 injustificada.
- 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). Liberelle 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.

Adenomas hepáticos

En casos raros, se han informado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente, tumores malignos de hígado en usuarios de AOC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor abdominal superior agudo, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AOC.

Tumores de mama

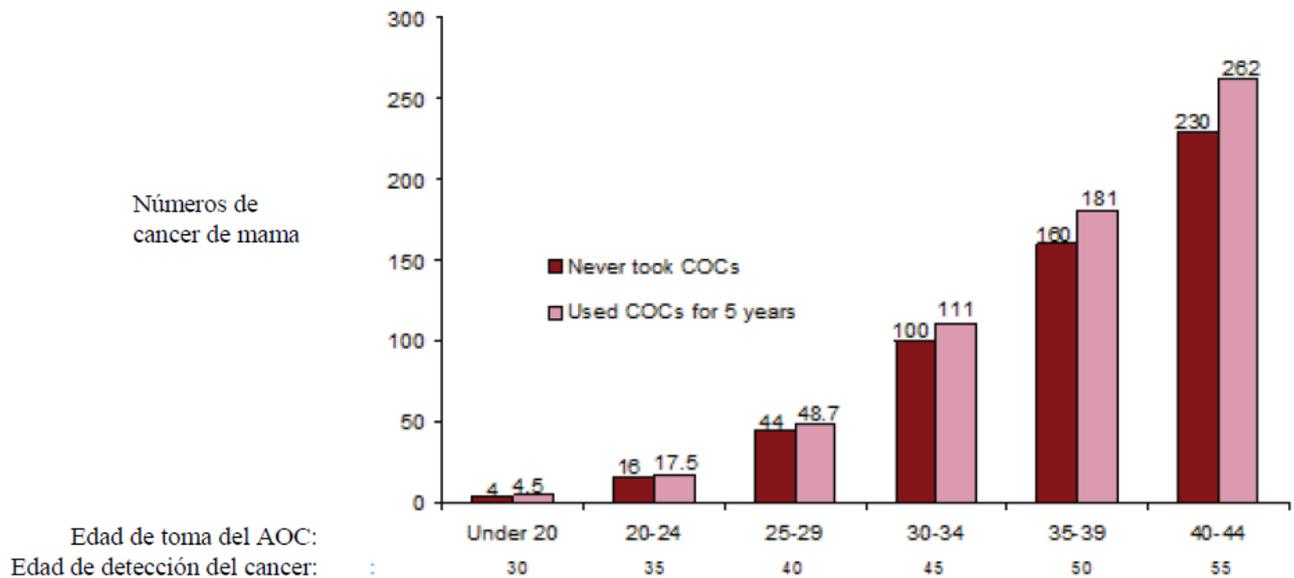
Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente usan AOC. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en usuarios de AOC, a los efectos biológicos de AOC o a una combinación de ambos. Es más probable que los cánceres de seno adicionales diagnosticados en usuarios actuales de AOC o en mujeres que hayan usado AOC en los últimos 10 años estén localizados en el seno que en mujeres que nunca usaron AOC.

El cáncer de mama es raro entre las mujeres menores de 40 años de edad, ya sea que tomen o no AOC. Si bien este riesgo de fondo aumenta con la edad, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en los usuarios actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama (consulte el gráfico de barras).

El factor de riesgo más importante para el cáncer de mama en las usuarias de AOC es la edad en que las mujeres suspenden el AOC; cuanto mayor es la edad para dejar de fumar, más se diagnostican los cánceres de mama. La duración del uso es menos importante y el exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la interrupción del uso de AOC, de manera que a los 10 años no parece haber exceso.

El posible aumento en el riesgo de cáncer de mama debe discutirse con el usuario y compararlo con los beneficios de los AOC teniendo en cuenta la evidencia de que ofrecen una protección sustancial contra el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de ovario y endometrio).

Datos acumulados estimados de cánceres de mama: 10.000 mujeres diagnosticadas en 5 años de uso y hasta 10 años después de interrumpir los AOC, en comparación con la cantidad de cánceres de mama diagnosticados en 10.000 mujeres que nunca habían usado AOC



Cancer cervical

Se ha reportado en algunos estudios epidemiológicos un aumento del cancer cervical en usuaria a largo plazo (> 5 años) de AOC pero sigue existiendo controversia sobre si puede ser atribuible a efectos de comportamiento sexual u otros como el virus del papiloma humano (VPH).

Otros tumores

El riesgo de cancer de ovario o endometrial se reduce con el uso de dosis altas (50 µg de etinilestradiol). Se tendría que confirmar si esto también se aplica a AOC de dosis más bajas.

Sangrados irregulares

Pueden producirse hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción) con todos los AHC, sobre todo en los primeros meses de uso. Por ello, sólo tiene sentido evaluar cualquier hemorragia irregular tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si persisten las irregularidades en la hemorragia o si se producen tras ciclos que anteriormente eran regulares, se deben tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de una neoplasia o de un embarazo.

En algunas mujeres es posible que no se produzca la hemorragia por privación durante el intervalo sin comprimidos. Es improbable que la mujer esté embarazada si los AHC se han tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2. Sin embargo, si los AHC no se han tomado siguiendo esas instrucciones antes de que falte la primera hemorragia por privación o si faltan dos de estas hemorragias, debe descartarse un embarazo antes de continuar el tratamiento con AHC.

Otras condiciones

- Las mujeres con hipotrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHC.
- Aunque se han notificado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben AHC, son raras las elevaciones clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. No obstante, si durante la administración de AHC aparece una hipertensión clínicamente significativa, es prudente que el médico suspenda los AHC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso de AHC si es posible conseguir valores de presión normales con el tratamiento antihipertensivo.

- Se ha notificado que los siguientes trastornos aparecen o empeoran durante el embarazo y con la administración de AHC, aunque los datos sobre una posible asociación con el consumo de AHC no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionado con colestasia; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes del embarazo; pérdida auditiva relacionada con otoesclerosis; depresión grave o historial de esta condición.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.
- 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.
- Las alteraciones agudas o crónicas en la función hepática pueden obligar a suspender la administración de AHC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. En caso de hepatitis, hay que dejar al menos tres meses después de que las pruebas de la función hepática hayan vuelto a arrojar valores normales antes de administrar un AHC. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya manifestado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AHC. El uso de AHC se ha asociado a trastornos de la vesícula biliar incluyendo colecistitis y colelitiasis.
- Aunque los AHC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia de la glucosa, no existen pruebas de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las diabéticas que toman AHC en dosis bajas (conteniendo < 50 µg etinilestradiol). No obstante, debe vigilarse cuidadosamente a las mujeres diabéticas particularmente en la etapa temprana del uso del AHC.
- Se han asociado al uso de AHC la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Ocasionalmente puede aparecer cloasma, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la luz ultravioleta mientras reciban AHC.
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

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 problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Reducción potencial de la eficacia anticonceptiva asociada con la administración conjunta de otros fármacos:

Nota: se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes a fin de identificar las potenciales interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre Liberelle

Interacciones que pueden producirse con medicamentos que inducen las enzimas microsomiales y cuyo resultado es un incremento del aclaramiento de las hormonas sexuales llegando a producir sangrado por privación y/o fallo anticonceptivo.

Administración

La inducción enzimática se puede observar a los pocos días del tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa a las pocas semanas. Tras el cese del tratamiento, la inducción enzimática se puede mantener de manera sostenida durante 4 semanas.

Tratamientos a corto plazo

Las mujeres en tratamiento a corto plazo con medicamentos inductores enzimáticos deberán utilizar un método de barrera o cualquier otro método anticonceptivo adicional al AHC. El método de barrera se deberá utilizar durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante los 28 días siguientes a la discontinuación del tratamiento.

Si el tratamiento comienza durante los últimos comprimidos activos del envase de AHC, se deberá empezar un nuevo envase nada más finalizar este, sin dejar la semana de descanso.

Tratamientos a largo plazo

Se recomienda a las mujeres en tratamiento a largo plazo con medicamentos inductores enzimáticos que utilicen otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Se ha informado de las siguientes interacciones a través de la literatura

Sustancias que incrementan el aclaramiento de los AHC (disminuyendo la eficacia de los AHC por inducción enzimática),

ej.: Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidona, rifampicina, y medicación para el VIH (ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen el remedio medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Sustancias con efecto variable sobre el aclaramiento de AHC

Cuando se produce la co-administración con AHC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con inhibidores de la hepatitis C, pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos. Por tanto, la información de prescripción de medicaciones para el VIH y hepatitis C debería ser consultada para identificar las interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, la mujer deberá de utilizar un método anticonceptivo de barrera en los tratamientos con inhibidores de la proteasa o inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

La administración concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambos.

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

Efectos de Liberelle sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otras sustancias activas.

De acuerdo con ello, las concentraciones plasmáticas y en los tejidos pueden aumentar (ej.: ciclosporina) o disminuir (ej.: lamotrigina)

Los niveles séricos de folatos pueden disminuir con el tratamiento con ACO. Esto puede ser clínicamente importante si la mujer quiere quedarse embarazada en un corto período de tiempo tras suspender el tratamiento con ACO.

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 Liberelle, deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno sólo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Liberelle puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Pruebas de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función renal y adrenal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) en plasma, p. ej.: corticosteroides unidos a globulina y fracciones lípido/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Cambios que normalmente se mantienen dentro de los límites normales de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Si se produce un embarazo mientras toma Liberelle, debe detenerse la toma. La mayoría de los estudios epidemiológicos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos en el nacimiento en los bebés nacidos de mujeres que usaron AOC que contenían etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se tomaron accidentalmente los AOC que contenían etinilestradiol.

Se debe tener en cuenta un aumento del riesgo de TEV durante el periodo de postparto cuando se reinicia la administración de Liberelle (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia:

La lactancia puede estar influenciada por los AOC, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, el uso de AOC en general no debe recomendarse hasta que la madre que está amamantando haya destetado completamente a su hijo. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden ser excretados por la leche durante el uso de AOC. Estas cantidades pueden afectar al niño.

Fertilidad:

Liberelle está indicado para prevenir el embarazo. Para obtener información sobre el retorno a la fertilidad, consulte la sección 5.1.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad.

Se ha observado un riesgo mayor de eventos trombóticos y tromboembólicos venosos y arteriales, que incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que utilizan AHC. Estos se discuten con más detalle en la sección 4.4.

La siguiente tabla muestra todos los ADR que se han reportado con el uso de Liberelle en ensayos clínicos o de experiencias posteriores a la comercialización con comprimidos de norgestimato y etinilestradiol. Las categorías de frecuencia utilizadas siguen la siguiente pauta: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas						
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto urinario Infección vaginal				
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)			Displasia cervical	Quiste mamario		Adenoma hepático, cáncer de mama, neoplasia benigna de mama, hiperplasia nodular focal, fibroadenoma mamario
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad				Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.
Trastornos del metabolismo y nutrición		Retención de fluidos	Incremento y disminución del apetito, fluctuaciones de peso			dislipimidia
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor, depresión, nerviosismo, insomnio	Ansiedad, alteraciones de la libido			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migrañas, mareos	Síncope, parestesias			Accidente cerebrovascular convulsiones
Trastornos oculares			Discapacidad visual, sequedad de ojos			Intolerancia a las lentes de contacto, trombosis retinal vascular*
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo		

Trastornos cardiacos			Palpitaciones	taquicardia		Infarto de miocardio
Trastornos vasculares			Trombosis, hipertensión, sofocos	Tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial		Trombosis venosa profunda*, trombosis venosa**
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea			Embolismo pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Alteraciones gastrointestinales, vómitos, diarrea, nauseas	Dolor gastrointestinal, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencias		pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné, erupción	Alopecia, hirsutismo, urticaria, prurito, eritema, decoloración de la piel	Hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad		Angioedema, eritema nodoso, sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares, dolor en extremidades, dolor de espalda	Mialgia			
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Dismenorrea, metrorragia, sangrados por privación anormales	Amenorrea, secreción genital, dolor de mama	Secreción mamaria, aumento de las mamas, quistes ováricos, sequedad vulvovaginal	Secreción vaginal		Supresión de la lactancia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho, edema, astenia				
Investigaciones		Aumento de peso	Pérdida de peso			

* No se ha visto en ensayos clínicos, por lo tanto, la frecuencia no se puede estimar. Consulte la sección 4.4 para conocer la frecuencia según las tasas de informe estándar para anticonceptivos hormonales combinados similares.

** Los términos incluidos para la trombosis venosa incluyen el síndrome de Budd Chiari y trombosis en venas hepáticas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un mayor riesgo de eventos tromboticos y tromboembolicos arteriales y venosos, que incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en mujeres que usan AHC, que se describen con más detalle en la sección 4.4. Se han informado los siguientes eventos adversos graves en mujeres que usan AHC, que se analizan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso:

- trastornos tromboembolicos venosos;
- Trastornos tromboembolicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;

- La aparición o el deterioro de afecciones para las cuales la asociación con el uso de AHC no es concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemémico hemolítico, ictericia urémica colestática;
- Chloasma;
- Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática que pueden requerir la interrupción del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama se incrementa ligeramente entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de AHC es desconocida. Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

Interacciones

La interacción de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales puede dar como resultado sangrado por privación y/o fallo de la anticoncepción (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se han comunicado efectos patológicos graves tras la ingestión masiva de grandes dosis de anticonceptivos orales. La sobredosificación puede producir náuseas, vómitos y en mujeres jóvenes hemorragias vaginales. No existe ningún antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas.

Clasificación ATC: G03AA11

Mecanismo de acción

Liberelle ejerce su acción de supresión de gonadotropina a través de la acción estrogénica y progestágena del etinil-estradiol y del norgestimato. El mecanismo de acción primario es la inhibición de la ovulación. La alteración de: el moco cervical, la motilidad de las trompas de falopio y del endometrio, también pueden contribuir a la eficacia del producto.

Efectos farmacodinámicos

Estudios de unión a receptores y hormona sexual unida a globulina (SHBG), así como estudios en animales y en humanos, han mostrado que tanto norgestimato como norelgestromina, el principal metabolito sérico tras la administración oral de norgestimato, muestran una alta actividad progestacional con androgenicidad intrínseca mínima, la cual ilustra la acción selectiva de Liberelle. El norgestimato, en combinación con etinilestradiol, no contrarrestan los aumentos inducidos por el estrógeno en la SHBG, resultando en niveles más bajos de testosterona libre en suero en comparación con el valor basal.

Eficacia clínica y seguridad

En 3 ensayos clínicos realizados con Liberelle, el índice de Pearl (fracaso del método + fracaso del paciente) fue de 0,86 (95% límite de confianza: 0,49; 1,40).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Norgestimato

Absorción: Norgestimato se absorbe rápidamente tras su administración oral. Después de la administración única o múltiple (tres ciclos) de Liberelle, las concentraciones séricas de norgestimato permanecen por debajo del límite de cuantificación del ensayo (0,1 ng/ml) debido a un metabolismo rápido (ver Biotransformación). La exposición a norelgestromina es proporcional a la dosis después de las dosis de norgestimato de 0,180 mg a 0,250 mg.

Distribución: Norelgestromina y norgestrel se unen ampliamente (>97%) a las proteínas séricas. Norelgestromina se une a la albúmina pero no a la SHBG, mientras que el norgestrel se une principalmente a la SHBG y mucho menos a la albúmina.

Los estudios han demostrado que la falta de unión de la norelgestromina a la SHBG es única cuando se compara con otros progestágenos en los anticonceptivos orales y desempeña un papel clave en la mejora de su actividad biológica. En contraste, el norgestrel formado a partir de norgestimate está en gran parte unido a SHBG, lo que limita su actividad biológica.

Biotransformación: El norgestimato se metaboliza rápidamente por un mecanismo de primer paso (intestinal y/o hepático) a norelgestromina (concentraciones séricas pico a las 2 horas) y norgestrel, ambos son progestágenos farmacológicamente activos.

Eliminación: Norelgestromina y norgestrel se metabolizan posteriormente y sus metabolitos son eliminados vía renal y fecal. Los valores de la semivida de eliminación en el estado estacionario fueron de 10 a 15 horas para el etinilestradiol, 24,9 horas para norelgestromina y 45 horas para norgestrel. Tras la administración de ¹⁴C-norgestimato, el 47% de la radioactividad administrada se eliminó por orina y el 37% por heces.

Estado estacionario: Tras la administración de 0,250 mg de norgestimato/0,035 mg de etinilestradiol, la exposición diaria (media AUC_{0-24 h}) en el estado estacionario, basada en los niveles séricos de unión a no SHBG fueron 18,1 h ng/ml para norelgestromina y 3,64 h ng/ml para norgestrel. La AUC para norgestrel después de la administración de 0,250 mg de norgestimato/0,035 mg de etinilestradiol, se corresponde con la exposición de después de la administración de aproximadamente 30 microgramos de levonorgestrel combinados con etinil-estradiol.

Etinilestradiol

Absorción: Etinilestradiol se absorbe rápidamente tras su administración oral. Las concentraciones de etinilestradiol en suero son medibles a las 0,5 horas de la dosificación, alcanzando niveles pico a las 1,2 horas después de la dosis.

Distribución: Etinilestradiol se une ampliamente a la albúmina sérica.

Biotransformación: Etinilestradiol se metaboliza a varios metabolitos hidroxilados y a sus conjugados glucurónico y sulfato.

Eliminación: El etinilestradiol se metaboliza posteriormente y los metabolitos se eliminan por vías renal y fecal. Los valores de vida media de eliminación en estado estacionario fueron de 10 a 15 horas para el etinilestradiol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican riesgos específicos para humanos cuando el producto se utiliza de acuerdo con las instrucciones de dosificación. Esta conclusión se basa en estudios de toxicidad repetidos convencionalmente, estudios de genotoxicidad, estudios de carcinogenicidad y estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Lactosa monohidrato
Estearato magnésico
Índigo carmín (E132).

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C. Conservar en el envase original y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los envases contienen 1 ó 3 blisters de PVC/PVCD/aluminio con 21 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EXELTIS HEALTHCARE, S.L
Avenida de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares.
Guadalajara. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84027

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

Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

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