

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,1 mg de levonorgestrel y 0,02 mg de etinilestradiol

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 89,38 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son redondos de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir Linelle 0,1 mg/0,02 mg 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 Linelle 0,1 mg/0,02 mg con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3. y 4.4.)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica y adolescentes

Linelle 0,1 mg/0,02 mg está indicado únicamente después de la menarquia.

Pacientes de edad avanzada

Linelle 0,1 mg/0,02 mg no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con trastorno hepático

Linelle 0,1 mg/0,02 mg está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves (ver sección 4.3).

Pacientes con trastorno renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren un cambio de tratamiento para este grupo de pacientes.

Forma de administración

Vía oral

Cómo tomar Linelle 0,1 mg/0,02 mg

Los comprimidos se deben tomar por vía oral en el orden que se indica en el envase tipo blíster, aproximadamente a la misma hora cada día, con algo de líquido si fuera necesario. Se debe tomar un comprimido cada día durante 21 días consecutivos. Cada blíster sucesivo se empezará a usar después de un intervalo sin toma de comprimidos de 7 días, durante el cual suele producirse hemorragia por privación. Normalmente, el sangrado empieza en 2 o 3 días después de tomar el último comprimido y puede no terminar hasta que se empiece el siguiente blíster.

Cómo iniciar la toma de Linelle 0,1 mg/0,02 mg

- No ha utilizado un anticonceptivo hormonal previamente [en el mes anterior]
La toma de los comprimidos comienza en el día 1 del ciclo natural de la mujer (= el primer día de su sangrado menstrual).
Se permite comenzar en los días 2-5 pero, en ese caso, se recomienda utilizar un método de barrera adicional en los primeros 7 días del primer ciclo.
- Cambio de otro anticonceptivo oral combinado (AHC, anillo vaginal, parche transdérmico)
El uso de los comprimidos de Linelle 0,1 mg/0,02 mg comienza, preferiblemente, al día siguiente de tomar el último comprimido activo del AHC previo (o después de retirar el anillo o el parche), pero, como muy tarde, al día siguiente de una pausa habitual sin comprimidos (sin anillo o sin parche) o del último comprimido de placebo del anticonceptivo hormonal previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Linelle 0,1 mg/0,02 mg preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un envase para un ciclo, o más tardar, cuando se hubiera tenido que realizar la siguiente aplicación.
- Cambio a partir de un método que contiene sólo progestágeno (píldora oral, inyección, implante) o sistema de liberación intrauterino (SLI)
La mujer puede cambiar a los comprimidos de Linelle 0,1 mg/0,02 mg cualquier día de la toma de la minipíldora (en caso de un implante o de un SLI, el día de su extracción; y en caso de un dispositivo inyectable, en el momento en que correspondería la siguiente inyección) pero se aconsejaría en todos los casos usar otro método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos.
- Después de un aborto en el primer trimestre
Los comprimidos pueden empezar a usarse inmediatamente. En este caso, no se necesita ninguna otra medida anticonceptiva.
- Después de un parto o de un aborto en el segundo trimestre
En caso de lactancia, ver sección 4.6. Embarazo y lactancia.

El uso de los comprimidos comienza entre 21 y 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza más tarde es necesario añadir un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de los comprimidos. Si la mujer ya ha mantenido relaciones sexuales, debe descartarse que se haya producido un embarazo antes de comenzar a usar de nuevo el AHC, o bien la mujer tiene que esperar a su siguiente periodo menstrual.

Olvido de comprimidos

Linelle 0,1 mg/0,02 mg contiene una dosis muy baja de ambas hormonas, y, en consecuencia, el margen de la eficacia anticonceptiva es pequeña, si se olvida un comprimido.

Si se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde e ingerir los comprimidos siguientes a la hora habitual.

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

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

En consecuencia, en la práctica diaria se puede recomendar lo siguiente:

- Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del período de 7 días de descanso sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Si la mujer no toma correctamente los comprimidos o si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le aconsejará que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del período de 7 días de descanso sin comprimidos.

No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se le aconsejará que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez.

Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. El siguiente blíster se debe empezar inmediatamente después de finalizar el blíster actual, es decir, sin dejar un intervalo entre los blísters.

Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final de la toma de los comprimidos del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede recomendar a la mujer que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. A continuación, debe seguir un período de descanso sin comprimidos de 7 días, incluidos los días en que olvidó los comprimidos, y continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer período normal de descanso sin comprimidos se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (vómitos o diarrea grave), la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deberán adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

Si aparecen vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido, se deberá tomar un nuevo comprimido en cuanto sea posible. Si no han transcurrido más de 12 horas, la mujer deberá seguir el consejo para comprimidos olvidados. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar el primer día de un periodo o cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, se deberá comenzar un nuevo blíster inmediatamente después de terminar el blíster actual, sin hacer una pausa. Los periodos se pueden retrasar tanto como se desee, pero no más tarde del final del segundo blíster. Durante ese tiempo, la mujer puede presentar hemorragia intermenstrual o manchado. Posteriormente, se reanuda la toma habitual de Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos después de la pausa habitual de 7 días sin comprimidos.

Si la mujer desea cambiar la fecha de inicio de su periodo a otro día de la semana, puede acortar la siguiente pausa sin comprimidos tantos días como desee. Cuanto más breve sea la pausa, mayor es el riesgo de que no haya hemorragia por privación y que aparezca una hemorragia intermenstrual o manchado con el segundo blíster (igual que sucede cuando se retrasa un periodo).

4.3. Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben usarse en las siguientes afecciones que se indican a continuación. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de un AHC, se debe interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (por ejemplo, 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 (por ejemplo, infarto de miocardio) o afección prodrómica (por ejemplo, angina de pecho).

- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (por ejemplo, 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 hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Neoplasias malignas confirmadas o sospechadas, influenciadas por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas),
- hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Amenorrea de causa desconocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos levonorgestrel, etinilestradiol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Linelle 0,1 mg/0,02 mg está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

En presencia de cualquiera de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, es necesario sopesar los beneficios del uso de AHC frente a los posibles riesgos de cada caso, y se comentará la situación con la mujer antes de decidir si se comienza su uso. La mujer deberá consultar con su médico en caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de esas afecciones o factores de riesgo. El médico decidirá entonces si se suspende el uso del medicamento.

- 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 tales como Linelle 0,1 mg/0,02 mg se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar Linelle 0,1 mg/0,02 mg debe tomarse solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Linelle 0,1 mg/0,02 mg cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor en el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia al AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

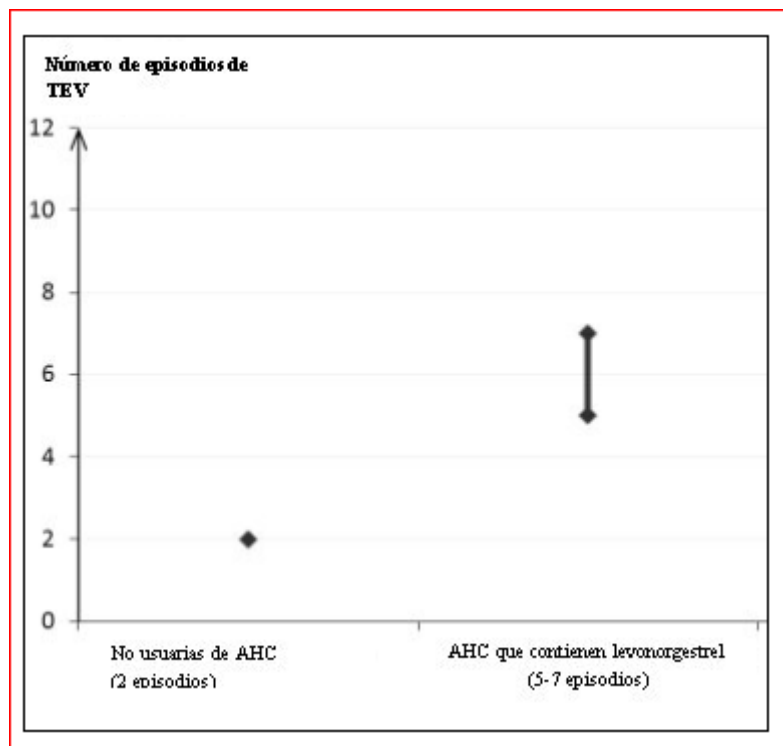
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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

El número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo de postparto.

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 El punto medio del rango de 5 a 7 por 10.000 mujeres en un año, basado en un riesgo relativo de AHCs conteniendo levonorgestrel comparado con el no uso de aproximadamente 2,3 a 3,6.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales 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).

Linelle 0,1 mg/0,02 mg 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 reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Linelle 0,1 mg/0,02 mg.
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, por ejemplo, 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 inflamatoria intestinal 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 periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, 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 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). Linelle 0,1 mg/0,02 mg 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 se debe derivar 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 están 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 cardiacos acelerados o irregulares

Se debe comenzar con otro método anticonceptivo diferente, apropiado debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (derivados de cumarinas).

Tumores

Se ha descrito el aumento de riesgo de cáncer cervical en usuarias a largo plazo de AHC en algunos estudios epidemiológicos, pero la controversia continúa sobre el grado en que este dato sea atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos se demostró un pequeño incremento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres usuarias de AHC actualmente. Ese exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años siguientes a la interrupción del uso de AHC. Al ser el cáncer de mama una entidad rara en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de AHC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Estos estudios no indican una relación causal. El incremento observado en el patrón de riesgo puede deberse a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias de AHC, los efectos biológicos de AHCs, o una combinación de ambos. Por otro lado, existe una tendencia de que el cáncer de mama

diagnosticado en mujeres que han utilizado alguna vez AHCs está clínicamente en un periodo menos avanzado que el cáncer diagnosticado en mujeres que no han utilizado nunca un AHC.

En casos raros se han descrito tumores benignos y aún más raramente, malignos, de hígado en las usuarias de AHC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AHC en presencia de dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otros trastornos

Las mujeres que tienen hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, tienen un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AHC.

Aunque se ha descrito un pequeño incremento de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHC, los incrementos clínicamente relevantes son raros. Sólo en esos casos raros está justificado retirar inmediatamente los AHC. No se ha establecido la relación sistemática entre AHC e hipertensión clínica. Los AHC se deben retirar si, mientras se usan AHC en el marco de una hipertensión previa, se observan valores de presión arterial constantemente elevados o un incremento significativo de la presión arterial que no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo. Cuando se considere apropiado, se puede reiniciar el uso de AHC si se pueden conseguir valores de normotensión con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha descrito la aparición o deterioro de las siguientes afecciones durante el embarazo y durante el uso de AHC, pero las evidencias de una asociación con los AHC no son concluyentes: ictericia y/o prurito en relación con colestasis, litiasis biliar, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, estado de ánimo depresivo.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la suspensión de los AHC hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica o prurito inducido por colestasis que hayan aparecido previamente durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales obliga a interrumpir los AHC.

Aunque los AHC pueden afectar a la resistencia periférica de la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay indicios de que sea necesario alterar el régimen de tratamiento en mujeres diabéticas que usen AHC en dosis bajas (conteniendo menos de 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, es necesario el seguimiento de las mujeres diabéticas, en particular en la primera etapa de utilización de los AHC.

Durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados se ha descrito el empeoramiento de la depresión endógena, epilepsia, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En ocasiones aparece cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasmas deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta cuando tomen AHC.

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.

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

Exploración o consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Linelle 0,1 mg/0,02 mg se debe obtener la historia médica completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar el embarazo. Es necesario medir la presión arterial y realizar una exploración física, dirigida por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4.). Es importante llamar la atención de la mujer sobre la información sobre trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Linelle 0,1 mg/0,02 mg en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de una sospecha de trombosis.

Se pedirá a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga las instrucciones que allí se dan. La frecuencia y naturaleza de las exploraciones se basará en las normas prácticas establecidas y se adaptarán a cada mujer.

Se comentará con las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHC se puede reducir en caso de olvido de comprimidos, vómitos o diarrea, o de medicación concomitante.

Reducción del control del ciclo

Con los AHC puede producirse sangrado irregular (hemorragia intermenstrual o manchado), en especial durante los primeros meses de uso. Por tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa después de un periodo de adaptación de unos tres ciclos.

En más de un 50% de usuarias de Linelle 0,1 mg/0,02 mg se notificaron algunas pérdidas de sangre (manchado y/o metrorragia) durante los primeros 6 meses de uso.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen después de ciclos previamente regulares, habrá que valorar una causa no hormonal y se adoptarán las medidas diagnósticas oportunas para excluir un proceso maligno o la gestación. Entre ellos, se incluye el legrado.

En algunas mujeres, la hemorragia por privación no aparece durante el intervalo sin comprimidos. Si el AHC se ha tomado siguiendo las instrucciones que se describen en la Sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. No obstante, si el AHC no se ha tomado según las instrucciones antes de la primera ausencia de la hemorragia por privación o si faltan dos hemorragias por privación, es necesario descartar el embarazo antes de continuar usando los AHC.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: La información prescrita de las medicaciones concomitantes deben consultarse para identificar interacciones potenciales.

Efectos de otros medicamentos en Linelle 0,1 mg/0,02 mg

Las interacciones pueden aparecer con medicamentos que inducen las enzimas microsomales que puede resultar en un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales lo que puede ocasionar hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción.

Manejo

Se puede observar la inducción enzimática después de unos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente en unas semanas. Después de la interrupción del tratamiento la inducción enzimática puede continuarse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres que reciban tratamiento con inductores enzimáticos deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AHC. El método de barrera debe usarse durante todo el tiempo de tratamiento del medicamento concomitante y durante los 28 días siguientes a su interrupción.

Si el tratamiento continúa después de terminar los comprimidos del envase del AHC, se debe comenzar el siguiente envase de AHC inmediatamente después del anterior, sin el intervalo habitual sin comprimidos.

Tratamiento a largo plazo

En mujeres en tratamiento a largo plazo con inductores enzimáticos, se recomienda otro método de anticoncepción confiable, no hormonal.

Se han notificado las siguientes interacciones en la literatura.

Reducción de la absorción: los fármacos que incrementan la motilidad gastrointestinal, como metoclopramida, reducen la absorción de las hormonas

Sustancias que pueden aumentar el aclaramiento de los AHC (disminuyendo la eficacia de AHCs por inducción enzimática)

Por ejemplo:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y el tratamiento para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la hierba medicinal Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de AHCs

Cuando se co-administran con AHCs, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa de VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC pueden aumentar o disminuir las concentraciones de estrógeno o progestágenos en el plasma. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, la información prescrita de medicamentos concomitantes para VIH/VHC debe consultarse para identificar interacciones potenciales y cualquier recomendación relacionada. En caso de cualquier duda, las mujeres en terapia de inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

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

La relevancia clínica de interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos sigue sin conocerse.

La administración concomitante de fuertes inhibidores del CYP3A4 puede incrementar las concentraciones de estrógenos o progestina o ambos.

Se ha visto que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día incrementan las concentraciones en plasma de etinilestradiol 1,4 a 1,6 veces, respectivamente cuando se toma concomitantemente con un anticonceptivo hormonal combinado que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de Linelle 0,1 mg/0,02 mg sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden afectar el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones en plasma y en tejidos pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina) dando lugar a concentraciones plasmáticas subterapéuticas de lamotrigina.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos del CYP1A2, lo que da lugar a un aumento débil (p. ej., teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) de su concentración plasmática.

Interacciones farmacodinámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados para infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de las transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) significativamente más frecuentemente en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, tales como anticonceptivos hormonales combinados (AHCs). Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.3.).

Por lo tanto, las usuarias de Linelle 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 estos regímenes de fármacos combinados. Linelle puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Pruebas analíticas

El uso de esteroides anticonceptivos influye en el resultado de algunos análisis, como son los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, concentraciones plasmáticas de las proteínas (transportadoras) (como la globulina de unión a corticoesteroides y fracciones lipídicas o lipoproteicas), parámetros del metabolismo de los carbohidratos en sangre y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, esos cambios se mantienen dentro del intervalo normal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Linelle 0,1 mg/0,02 mg no está indicado en el embarazo.

Si la mujer se queda embarazada mientras usa Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Extensos estudios epidemiológicos han demostrado que no hay un riesgo aumentado de anomalías congénitas en niños cuyas madres usaron AHC en el período anterior al embarazo, ni un mayor riesgo de anomalías teratogénicas cuando se usó un AHC sin que la usuaria supiera que estaba embarazada.

Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de TEV en el período posterior al parto cuando se reanuda el uso de Linelle 0,1 mg/0,02 mg (ver secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

Las píldoras anticonceptivas pueden influir en la lactancia, disminuyendo la cantidad de leche y cambiando su composición. Por tanto, no se recomienda usar anticonceptivos hormonales combinados hasta que la

madre haya terminado de dar el pecho a su hijo. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. Esas cantidades pueden afectar al recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Linelle 0,1 mg/0,02 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Linelle 0,1 mg/0,02 mg son náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, depression, cambios de humor, dolor mamario y sensibilidad mamaria. Ocurren en $\geq 1\%$ a $\leq 10\%$ de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo arterial y venoso.

Se han descrito otros acontecimientos adversos en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, incluido Linelle 0,1 mg/0,02 mg, como son*:

Tabla con la lista de reacciones adversas

Órganos y sistemas	Frecuencia de las reacciones adversas			No conocidos (no se pueden determinar los datos de frecuencia)
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Agravamiento de síntomas de origen hereditario
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Pérdida de peso	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña		
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo deprimido, alteración del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, dolor de mamas	Hipertrofia de las mamas	Secreción mamaria, flujo vaginal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Erupción cutánea, urticaria	Eritema nudoso, eritema multiforme	
Trastornos del sistema vascular			Tromboembolismo arterial (ATE), tromboembolismo venoso (VTE)	

*Se enumera el término MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir una determinada reacción adversa. Los sinónimos o condiciones relacionadas no se enumeran, pero también deben tenerse en cuenta.

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.

A continuación, se listan las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas, que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos hormonales combinados (ver también sección 4.3 y 4.4):

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AHC está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AHC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras alteraciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AHCs)
- Hipertensión
- Aparición o agravamiento de alteraciones cuya asociación con el uso de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con otosclerosis
- Alteraciones de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

Interacciones

Pueden aparecer hemorragia intermenstrual y/o fallo anticonceptivo por interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos hormonales (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 publicado casos de acontecimientos adversos graves por sobredosis. Los síntomas que puede causar la sobredosis son náuseas, vómitos y, en niñas jóvenes, una pequeña hemorragia vaginal. La hemorragia por privación puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquia, si toman accidentalmente el medicamento. No hay antídoto, y el tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas

Código ATC: G03AA07

El efecto anticonceptivo de los AHC se basa en la interacción de varios factores. Los más importantes de esos factores son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

Se han realizado estudios clínicos con 2498 mujeres de 18-40 años. El índice de Pearl global calculado a partir de esos estudios fue de 0,69 (intervalo de confianza del 95%: 0,30-1,36) basado en 15.026 ciclos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe con rapidez y completamente. Las concentraciones séricas máximas de alrededor de 50 pg/ml se alcanzan en torno a 1-2 horas después de tomar un comprimido de Linelle 0,1 mg/0,02 mg. Durante la absorción y el metabolismo hepático de primer paso, el etinilestradiol se metaboliza ampliamente con una biodisponibilidad oral media de en torno al 45% (variación interindividual en torno al 20%-65%).

Distribución

El etinilestradiol se une en un gran porcentaje (aproximadamente del 98%) pero inespecíficamente a la albúmina sérica, e induce un incremento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y en el hígado. El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, formándose varios metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres o como conjugados glucurónido o sulfato en suero. La tasa de aclaramiento metabólico desde el suero es de 2,3-7 ml/min/kg.

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2.

Eliminación

Las concentraciones de etinilestradiol en suero disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de en torno a 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.

El etinilestradiol no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar de 4:6 y su semivida es de 1 día, aproximadamente.

Condiciones en equilibrio

La concentración de etinilestradiol en suero aumenta alrededor de dos veces después del uso continuado de Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos. Debido a la semivida variable de la fase terminal del aclaramiento sérico y a la administración diaria, las condiciones en equilibrio se alcanzan aproximadamente en una semana.

Levonorgestrel

Absorción

Después de la administración oral, el levonorgestrel se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de 2,3 ng/ml se alcanzan en torno a 1,3 horas después de tomar un comprimido de Linelle 0,1 mg/0,02 mg. La biodisponibilidad es cercana al 100%.

Distribución

Levonorgestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Sólo el 1,1% de las concentraciones séricas totales del fármaco está presente como esteroide libre, aproximadamente el 65% se une específicamente a la SHBG y el 35% se une de forma inespecífica a la albúmina. El incremento de la concentración de SHBG inducido por el etinilestradiol influye en la distribución relativa de levonorgestrel entre las distintas fracciones proteicas. La inducción de la proteína de unión provoca un incremento de la fracción unida a la SHBG y el descenso de la fracción unida a la albúmina. El volumen aparente de distribución de levonorgestrel es de 129 l después de una sola dosis.

Biotransformación

Levonorgestrel (LNG) es ampliamente metabolizado. Las rutas metabólicas más importantes son la reducción del grupo Δ^4 -3-oxo e hidroxilación en las posiciones 2α , 1β y 16β seguido de conjugación. Además, el CYP3A4 está involucrado en el metabolismo oxidativo de LNG, pero los datos in vitro sugieren que esta ruta metabólica es menos relevante que la reducción y conjugación. El aclaramiento metabólico del suero es aproximadamente 1,0 ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones séricas de levonorgestrel disminuyen en dos fases. La fase terminal se caracteriza por una semivida aproximada de 25 horas. Levonorgestrel no se excreta sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan con un índice urinario-biliar (heces) cercano a 1:1. La semivida de la excreción de los metabolitos es de 1 día.

Estado de equilibrio

Durante el uso continuado de Linelle 0,1 mg/0,02 mg comprimidos, las concentraciones séricas de levonorgestrel aumentan alrededor de tres veces, alcanzando las condiciones de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento. La farmacocinética de levonorgestrel depende de las concentraciones de SHBG en suero, que aumentan 1,5-1,6 veces durante el uso de estradiol. Por tanto, la tasa de aclaramiento del suero y el volumen de distribución se reducen ligeramente en el estado de equilibrio (0,7 ml/min/kg y aproximadamente 100 l).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos (toxicidad general, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción) no han demostrado otros efectos aparte de los que se pueden explicar por el perfil hormonal conocido del etinilestradiol y el levonorgestrel.

No obstante, hay que tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de estrógenos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa

Povidona K -30 (E1201)

Estearato de magnesio (E572)

Opadry II rosa:

Alcohol polivinílico

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Polietilenglicol 3350

Laca de aluminio roja (E129)

Lecitina de soja (E322)

Óxido de hierro rojo (E172)

Laca de aluminio azul (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de lámina de aluminio sellado y película de PVC/PVDC.

Envases de 1, 3, 6 y 13 blísters, cada blíster contiene 21 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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,

Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.708

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

Junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

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