

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FEMIPUS CD
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

1. COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Drospirenona 3,00 mg

Etinilestradiol 0,03 mg

Excipientes comprimido amarillo (activo) c.s.: Lactosa monohidratada, Almidón de maíz, Crospovidona, Povidona, Almidón de maíz gelatinizado, Estearato de magnesio, alcohol polivinílico, Macrogol, Talco, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo.

Excipientes comprimido blanco (placebo) c.s.: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina,, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, macrogol.

USO ORAL

2. INDICACIONES

Anticonceptivo oral.

3. RESULTADOS DE EFICACIA

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) se utilizan para prevenir el embarazo.

Si se usan correctamente, el índice de falla es de aproximadamente del 1% por año. La tasa de falla puede aumentar si se olvida tomar los comprimidos o se toman incorrectamente, o en caso se vomite dentro de las 3 o 4 horas después de la ingesta de un comprimido o en caso de una fuerte diarrea, así como de interacciones con otros medicamentos.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica

El efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales combinados (AOC) se basa en la interacción de varios factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

Los estudios de seguridad postcomercialización (PASS) han demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV (tromboembolismo venoso) varía entre 7 y 10 por cada 10.000 mujeres por año que utilizan AOC de estrógeno bajo (<0,05 mg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia del diagnóstico de TEV es de aproximadamente 4 por cada 10.000 mujeres al año que no usan AOC ni están embarazadas. Este rango está entre 20 y 30 por cada 10.000 mujeres embarazadas o en postparto.

El mayor riesgo de TEV asociado con el uso de AOC se atribuye al componente estrogénico.

Todavía hay discusiones científicas sobre cualquier efecto modulador del componente progestágeno de los AOC bajo el riesgo de TEV. Los estudios epidemiológicos que compararon el riesgo de TEV asociado con el uso de AOC que contienen etinilestradiol / drospirenona con el riesgo con el uso de AOC que contienen levonorgestrel informaron resultados que van desde ninguna diferencia en el riesgo hasta un aumento de tres veces en el riesgo. La mayoría de los estudios evaluaron etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg.

Se completaron dos estudios posteriores a la aprobación específicamente para etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg. En uno de ellos, un estudio prospectivo de vigilancia activa, se encontró que la incidencia de TEV en mujeres con o sin otros factores de riesgo de TEV, que usaron etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg, está en el mismo rango de usuarias de AOC con el componente de levonorgestrel o de otros AOC (de varias otras marcas). El otro estudio prospectivo y controlado, que comparó a los usuarios de etinilestradiol 0,03 mg / drospirenona 3 mg con los usuarios de otros AOC, también confirmó una incidencia similar de TEV entre todas las cohortes.

Además de la acción anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas que se acercan a las propiedades negativas (ver ítems: 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y 9. REACCIONES ADVERSAS) y pueden ser útiles para decidir el mejor método anticonceptivo. El ciclo menstrual se vuelve más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y el sangrado es menos intenso, lo que en este último caso puede reducir la posibilidad de deficiencia de hierro.

Además de la acción anticonceptiva, la drospirenona tiene otras propiedades: actividad antimineralocorticoide, que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención de líquidos; neutraliza la retención de sodio relacionada con los estrógenos, proporcionando muy buena tolerabilidad y efectos positivos sobre el síndrome premenstrual. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable caracterizado por un aumento de las HDL. Su actividad antiandrogénica tiene un efecto positivo sobre la piel, reduciendo las lesiones del acné y la producción de sebo. Además, la drospirenona no se opone al aumento de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) inducidas por el etinilestradiol, que ayuda a la unión e inactivación de andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y anti-glucocorticoide. Esto, unido a sus propiedades antimineralocorticoides y antiandrogénicas, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además, existe evidencia de un riesgo reducido de cáncer de endometrio y ovario. Los AOC en dosis más altas (0,05 mg de etinilestradiol) también reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedades benignas de la mama y embarazo ectópico. Todavía no hay confirmación de que esto también se aplique a los anticonceptivos orales en dosis más bajas.

Farmacocinética

Bioequivalente: este producto ha demostrado su equivalencia terapéutica.

- Drospirenona

Absorción:

La drospirenona es rápida y se absorbe casi por completo cuando se administra por vía oral.

Los niveles séricos máximos del fármaco, aproximadamente 37 ng / mL, se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la ingestión de una dosis única. Su biodisponibilidad se encuentra entre el 76 y el 85% y no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos.

Distribución:

La drospirenona se une a la albúmina sérica y no a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina transportadora de corticosteroides (CBG). Sólo del 3 al 5% de las concentraciones séricas totales del fármaco están presentes en forma de esteroides libres, y del 95 al 97% se une de forma no específica a la albúmina. El aumento de SHBG inducido por etinilestradiol no afecta la unión de drospirenona a las proteínas séricas. El volumen aparente de distribución de drospirenona es de 3,7 a 4,2 l / kg.

Metabolismo:

La drospirenona se metaboliza ampliamente después de la administración oral. En plasma, sus principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, formada por la apertura del anillo de lactona y la 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato, formada por la reducción y posterior sulfatación.

La drospirenona también está sujeta a un metabolismo oxidativo catalizado por CYP 3A4. La tasa de aclaramiento sérico de drospirenona es de 1,2 a 1,5 ml / min / kg.

Eliminación:

Los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos etapas. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 horas. La drospirenona no se elimina sin cambios. Sus metabolitos se eliminan por vía biliar y urinaria en una proporción de aproximadamente 1,2 a 1,4. La vida media de eliminación de los metabolitos por orina y heces es de aproximadamente 1,7 días.

Condiciones en estado de equilibrio:

La farmacocinética de drospirenona no se ve afectada por los niveles de SHBG. Durante la ingesta diaria, los niveles séricos del fármaco aumentan aproximadamente de 2 a 3 veces, alcanzando un estado estable durante la segunda mitad de un ciclo de uso.

Poblaciones especiales:

- Efecto sobre la insuficiencia renal: los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario en mujeres con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CLcr, 50 a 80 ml / min) fueron comparables a aquellos con función renal normal (CLcr, > 80 ml / min). Los niveles séricos de drospirenona fueron, en promedio, un 37% más altos en mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr, 30 a 50 ml / min) en comparación con aquellas con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado en todos los grupos y no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la concentración sérica de potasio.

- Efecto sobre la insuficiencia hepática: en mujeres con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) los perfiles temporales de la concentración sérica media de drospirenona fueron comparables a los de aquellas mujeres con función hepática normal, durante las fases de absorción / distribución, con valores similares. De Cmax. La vida media terminal promedio de drospirenona fue 1,8 veces mayor en voluntarios con insuficiencia hepática moderada que en voluntarios con función hepática normal.

Se observó una disminución de aproximadamente el 50% en el aclaramiento oral aparente (CL / f) en voluntarios con insuficiencia hepática moderada en comparación con aquellos con función hepática normal. La disminución observada en el aclaramiento de drospirenona en voluntarios con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios normales, no se reflejó en ninguna diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarios. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos

factores que pueden predisponer a un usuario a la hiperpotasemia), no hubo un aumento en las concentraciones séricas de potasio, por encima del límite permitido de la variación normal. Se puede concluir que la drospirenona se tolera bien en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

- Grupos étnicos: se evaluó el impacto de los factores étnicos en la farmacocinética de drospirenona y etinilestradiol después de la administración de dosis orales únicas y repetidas a mujeres jóvenes, sanas, caucásicas y japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y caucásicas no tenían una influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de drospirenona y etinilestradiol.

- Etinilestradiol

Absorción:

El etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Los niveles séricos máximos de 54 a 100 pg / mL se alcanzan en 1 a 2 horas. Durante la absorción y el metabolismo de primer paso, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que da como resultado una biodisponibilidad oral promedio de aproximadamente el 45%, con una amplia variación interindividual de aproximadamente el 20 al 65%. La ingesta concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol en aproximadamente el 25% de los individuos estudiados, mientras que no se observaron cambios en los demás individuos.

Distribución:

El etinilestradiol se une de forma elevada e inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó el volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8 a 8,6 l / kg.

Metabolismo:

El etinilestradiol está sujeto a un importante metabolismo de primer paso en el intestino y el hígado. El etinilestradiol y sus metabolitos oxidativos se conjugan principalmente con glucurónidos o sulfatos. La tasa de aclaramiento metabólico del etinilestradiol es de aproximadamente 2,3 a 7 ml / min / kg.

Eliminación:

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición, caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10 a 20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina sin cambios; sus metabolitos se eliminan con una vida media de aproximadamente un día. La proporción de excreción es 4 (orina): 6 (bilis).

Condiciones en estado de equilibrio:

Las condiciones de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de uso, cuando los niveles séricos de etinilestradiol aumentan entre un 40% y un 110%, en comparación con una dosis única.

- Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos obtenidos a través de estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción han demostrado que no existe un riesgo particularmente relevante para los seres humanos.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden estimular el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.

5. CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no deben usarse en presencia de las siguientes condiciones:

- Presencia o antecedentes de procesos trombóticos / tromboembólicos (arteriales o venosos) como, por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio; o accidente cerebrovascular;
- Presencia o antecedentes de síntomas prodrómicos y / o signos de trombosis (p. Ej., Episodio isquémico transitorio, angina de pecho);
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa (ver punto 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES);
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales;
- Diabetes mellitus con alteraciones vasculares;
- hipertensión grave;
- dislipoproteinemia grave
- predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Enfermedad hepática grave, siempre que los valores de la función hepática no vuelvan a la normalidad;
- Uso de medicamentos antivirales de acción directa que contengan ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir y combinaciones de estos medicamentos (ver punto 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS);
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda;
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Diagnóstico o sospecha de neoplasias malignas dependientes de esteroides sexuales (p. Ej., Genitales o mamas);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Embarazo sospechado o diagnosticado;
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes del producto.

Si alguna de las condiciones mencionadas anteriormente ocurre por primera vez mientras usa AOC, su uso debe suspenderse inmediatamente.

Categoría X (en estudios en animales y mujeres embarazadas, el fármaco causó anomalías fetales, con una clara evidencia de riesgo para el feto que es mayor que cualquier posible beneficio para el paciente): este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o personas que puedan quedar embarazada durante el tratamiento.

6. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En el caso de cualquiera de las condiciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación, los beneficios de usar AOC deben evaluarse frente a los posibles riesgos para cada usuario individual y discutirse con el mismo antes de elegir comenzar a usarlos. En caso de

empeoramiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la paciente debe consultar a su médico. En tales casos, el uso continuo del producto debe quedar a criterio del médico.

- Trastornos circulatorios

Los estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el uso de AOC y un mayor riesgo de trastornos tromboembólicos y trombóticos arteriales y venosos, como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidentes cerebrovasculares. La ocurrencia de estos eventos es rara.

El riesgo de aparición de tromboembolismo venoso (TEV) es mayor durante el primer año de uso de anticonceptivos hormonales. Este riesgo aumentado está presente después de comenzar a usar AOC por primera vez o cuando se reinicia el uso (después de un intervalo de 4 semanas o más sin usar una píldora) del mismo AOC u otro AOC. Los datos de un gran estudio de cohorte prospectivo de tres brazos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses. El riesgo general de TEV en usuarias de anticonceptivos orales que contienen estrógenos en dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol) es dos o tres veces mayor que en las usuarias de AOC que no están embarazadas y sigue siendo menor que el riesgo asociado de embarazo y parto.

El TEV puede suponer un riesgo para la vida del usuario o puede ser mortal (entre el 1 y el 2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV) se manifiesta como trombosis venosa profunda y / o embolia pulmonar, y puede ocurrir durante el uso de cualquier AOC.

En casos extremadamente raros, se ha observado trombosis en otros vasos sanguíneos, como venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas en usuarios de AOC. No existe consenso sobre la asociación entre la aparición de estos eventos y el uso de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: hinchazón unilateral en la extremidad inferior a lo largo de la vena de la pierna, dolor o sensibilidad en la pierna que solo se puede sentir al estar de pie o al caminar, aumento de calor en la pierna afectada, decoloración o hiperemia de la piel de la pierna.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir: aparición repentina e inexplicable de disnea o taquipnea, tos de aparición repentina que puede provocar hemoptisis, angina aguda que puede aumentar con la respiración profunda; ansiedad; mareos o mareos intensos; taquicardia o arritmia cardíaca. Algunos de estos síntomas (p. Ej., Disnea, tos) no son específicos y pueden malinterpretarse como eventos más comunes o menos graves (p. Ej., Infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: disminución de la sensibilidad o de la fuerza motora, afectando repentinamente la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o comprender; dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o coordinación, dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado, sin causa conocida, pérdida del conocimiento o desmayos, con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y cianosis de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas del infarto de miocardio (IM) pueden incluir: dolor, malestar, presión, peso, sensación de opresión o abultamiento en el pecho, el brazo o debajo del esternón; malestar que se irradia a la

espalda, mandíbula, garganta, brazos, estómago; saciedad, indigestión o sensación de asfixia, sudoración, náuseas, vómitos o mareos, debilidad extrema, ansiedad o disnea, taquicardia o arritmia cardíaca.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden representar un riesgo para la vida del usuario o pueden ser fatales.

Se debe considerar la posibilidad de un mayor riesgo sinérgico de trombosis en mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o un factor de riesgo individual más grave. Este mayor riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de factores.

No se debe prescribir un AOC en caso de una evaluación de riesgo-beneficio negativa (ver punto 5. CONTRAINDICACIONES).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebro vascular pueden incluir: disminución de la sensibilidad o de la fuerza motriz afectando repentinamente a la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación, cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida, pérdida de conciencia o desmayo, con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden ser: dolor repentino, hinchazón y cianosis en una extremidad, abdomen agudo.

El riesgo de procesos tromboticos/tromboembólicos arteriales o venosos, o accidente cerebrovascular, aumenta con:

- la edad;
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- historial familiar positiva (es decir, tromboembolismo venoso o arterial detectado en un(a) hermano(a) o en uno de los progenitores en edad relativamente temprana). Si existe la sospecha o el conocimiento de una predisposición hereditaria, la usuaria debe ser remitida a un especialista antes de decidir usar cualquier AOC;
- la inmovilización prolongada, una cirugía de gran alcance, cualquier cirugía en miembros inferiores o un trauma extenso. En estos casos, es aconsejable suspender el uso de AOC (en los casos de cirugía programada con al menos 4 semanas de antelación) y no reiniciarlo hasta dos semanas después de la recuperación total;
- el tabaquismo (con un alto consumo de cigarrillos y el aumento de la edad, el riesgo es aún mayor, especialmente en las mujeres mayores de 35 años);
- la dislipoproteinemia
- la hipertensión;
- la migraña
- la valvulopatía;
- la fibrilación auricular.

No hay consenso en cuanto a la posible influencia de las varices y la tromboflebitis superficial en la génesis del tromboembolismo venoso.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para obtener información sobre el embarazo y la lactancia, consulte también el apartado Embarazo y lactancia). Otras condiciones clínicas que también se han asociado con eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad

intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

El aumento en la frecuencia o intensidad de las migrañas durante el uso de AOC puede ser motivo de su suspensión inmediata, dada la posibilidad de que esta condición represente el inicio de un evento vascular cerebral.

Los factores bioquímicos que pueden indicar predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen: resistencia a la proteína C activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencias de antitrombina III, proteína C y proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anticoagulantes lupus).

Al evaluar la relación riesgo-beneficio, el médico debe considerar que el tratamiento apropiado de una condición clínica puede reducir el riesgo asociado con la trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC en dosis bajas (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

- Tumores

El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección persistente por VPH (virus del papiloma humano). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOC durante un período prolongado puede contribuir a este aumento del riesgo, pero aún existe controversia sobre hasta qué punto esta ocurrencia puede atribuirse a los efectos en competencia, por ejemplo, de la citología cervical y el comportamiento sexual. , incluido el uso de anticonceptivos de barrera.

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha demostrado que existe un pequeño aumento en el riesgo relativo (RR = 1,24) de cáncer de mama diagnosticado en mujeres que utilizan AOC. Este aumento desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es poco común en mujeres menores de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse al diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias de AOC, los efectos biológicos de los AOC o la combinación de ambos. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOC en cualquier momento tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca han usado AOC.

Se han notificado tumores hepáticos benignos y, más raramente, malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores provocaron hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de los usuarios de AOC que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en peligro la vida o ser fatales.

- Otras condiciones

La capacidad de excretar potasio puede estar limitada en pacientes con insuficiencia renal. En un ensayo clínico, la ingesta de drospirenona no tuvo ningún efecto sobre la concentración sérica de potasio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El riesgo teórico de hiperpotasemia sólo puede asumirse en pacientes con insuficiencia renal, cuyo nivel de potasio sérico, antes del inicio del uso de AOC, se encuentra en el límite superior de la normalidad y en aquellos pacientes que están usando medicamentos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares pueden tener un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan AOC. Aunque se han notificado aumentos leves de la presión arterial en muchos usuarios de AOC, los casos de relevancia clínica son raros. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede neutralizar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol, observado en mujeres normotensas que utilizan otros AOC. Sin embargo, en el caso del desarrollo y mantenimiento de una hipertensión clínicamente significativa, mientras se usa AOC, es prudente que el médico suspenda el uso del producto y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, se puede reiniciar el uso de AOC si los niveles de presión arterial se normalizan con el uso de terapia antihipertensiva.

Se ha descrito la aparición o el empeoramiento de las siguientes condiciones, tanto durante el embarazo como durante el uso de AOC, sin embargo, la evidencia de una asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y / o picazón relacionada con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición relacionada con la otosclerosis. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o intensificar los síntomas del angioedema. Los trastornos de la función hepática agudos o crónicos pueden requerir la interrupción del uso de AOC, hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a valores normales. La recurrencia de la ictericia colestásica que ocurrió por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del uso de AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de cambiar el régimen terapéutico en las usuarias de AOC en dosis bajas (menos de 0,05 mg de etinilestradiol) que son diabéticas. Sin embargo, se debe mantener una vigilancia cuidadosa mientras estos pacientes estén usando AOC.

El uso de AOC se ha asociado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, especialmente en usuarios con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres predispuestas al desarrollo de cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras usan AOC.

- Consultas/exámenes médicos

La capacidad de excretar potasio puede estar limitada en los pacientes. Antes de iniciar o reanudar el uso de AOC, es necesario obtener una historia clínica detallada y realizar un examen clínico completo, considerando los ítems descritos en los ítems 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; Estos seguimientos deben repetirse periódicamente cuando se utilizan AOC. La evaluación médica periódica también es importante porque pueden aparecer por primera vez contraindicaciones (p. Ej., Episodio isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. Ej., Antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) cuando se utiliza el AOC. La frecuencia y naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en los procedimientos médicos establecidos y adaptados a cada usuario, pero, en general, deben prestar especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Se debe informar a los usuarios que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones causadas por el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

- Reducción de la eficacia

La eficacia de los AOC puede verse reducida en caso de olvido de tomar las píldoras (ver punto 8. POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO - Pastillas olvidadas), trastornos gastrointestinales (ver punto 8. POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO - Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales) durante

la toma de las pastillas o el tratamiento concomitante con otros medicamentos (ver puntos 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y 8. DOSIS Y MODO DE EMPLEO).

- Reducción del control de ciclo

Como con todos los AOC, puede ocurrir sangrado irregular (sangrado por goteo o fuga), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular solo será significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si el sangrado irregular persiste u ocurre después de ciclos previamente regulares, se deben considerar causas no hormonales y, en estos casos, se indican los procedimientos de diagnóstico apropiados para excluir neoplasia o embarazo. Estas medidas pueden incluir legrado.

Es posible que en algunos usuarios no haya sangrado por privación durante el intervalo de pausa. Si la usuaria ingirió las píldoras de acuerdo con las instrucciones descritas en el punto 8. DOSIS Y MODO DE EMPLEO, es poco probable que esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha ingerido correctamente en el ciclo en el que no hubo sangrado por privación o si no hay sangrado por privación en dos ciclos consecutivos, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de continuar usando el AOC.

- Embarazo y lactancia

-Embarazo

Drospirenona + Etinilestradiol 3/0,03 mg comprimidos recubiertos está contraindicado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras usa Femiplus CD se debe suspender su uso. Sin embargo, estudios epidemiológicos completos no han revelado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en los niños nacidos de mujeres que han usado AOC antes del embarazo. Tampoco hubo efectos teratogénicos como resultado de la ingestión accidental de AOC al comienzo del embarazo.

Los datos disponibles sobre el uso de drospirenona + etinilestradiol durante el embarazo son muy limitados para sacar conclusiones sobre los efectos negativos del producto en el embarazo, la salud fetal o del recién nacido. Aún no existen datos epidemiológicos relevantes.

Categoría X (en estudios en animales y mujeres embarazadas, el fármaco causó anomalías fetales, con una clara evidencia de riesgo para el feto que es mayor que cualquier posible beneficio para el paciente): este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o personas que puedan quedar embarazada durante el tratamiento.

Lactancia

Los AOC pueden afectar la lactancia, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, en general, no se recomienda el uso de AOC hasta que la madre que amamanta haya dejado de amamantar a su hijo por completo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y / o sus metabolitos pueden excretarse en la leche.

- Alteraciones en los exámenes de laboratorio

El uso de esteroides presentes en los anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal; niveles plasmáticos de proteínas (portadores), por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos / lipoproteínas; parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen

dentro del rango de laboratorio considerado normal. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la aldosterona plasmática y la renina plasmática, inducida por su leve actividad antiminerlocorticoide.

- Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar máquinas

No se han realizado estudios y no se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria en usuarios de AOC.

7. INTERACCIONES

Efectos de otros fármacos sobre Femiplus CD.

Las interacciones medicamentosas pueden ocurrir con medicamentos que inducen enzimas microsomales, lo que puede resultar en un aumento de la eliminación de las hormonas sexuales y puede producir hemorragia de escape y / o disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

La inducción enzimática ya se puede ver después de unos días de tratamiento.

Generalmente, la inducción enzimática máxima se observa en unas pocas semanas. Después de suspender el medicamento, la inducción enzimática se puede mantener durante aproximadamente 4 semanas.

Las usuarias que estén en tratamiento con cualquiera de las sustancias mencionadas anteriormente deben utilizar de forma temporal y adicional un método anticonceptivo de barrera o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe usarse simultáneamente, así como en los 28 días posteriores a su suspensión. Si la necesidad de utilizar el método de barrera se extiende más allá del final de la tarjeta de AOC, el paciente debe comenzar la siguiente tarjeta inmediatamente después del final de la tarjeta en uso, sin pasar al intervalo de pausa habitual.

- Las sustancias que aumentan la depuración de los AOC (la eficacia de los AOC se reduce por inducción enzimática) son:

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan.

- Sustancias con un efecto variable en la depuración de los AOC, por ejemplo:

Cuando se administran conjuntamente con los AOC, muchos inhibidores del VIH/VHC proteasas e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

- Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores potentes y moderados de la CYP 3A4, como los antifúngicos azoles (como el itraconazol, el voriconazol y el fluconazol), el verapamilo, los antibióticos macrólidos (como la claritromicina y la eritromicina), el diltiazem y el zumo de pomelo (grapefruit) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno o ambos.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) /etinilestradiol (0,02 mg/día), administrada conjuntamente con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP 3A4, durante 10 días, resultó en un aumento del ASC (0 - 24h) de 2,68 veces (90% CI: 2,44 - 2,95) para drospirenona y 1,40 veces (90% CI: 1,31 - 1,49) para etinilestradiol.

Las dosis de 60 a 120 mg/día de etoricoxib han demostrado un aumento de la concentración plasmática de etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se administran simultáneamente con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos en otros medicamentos:

Los AOC pueden interferir en el metabolismo de otros fármacos; consecuentemente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p.ej. la ciclosporina) o disminuir (p.ej. la lamotrigina).

La drospirenona, in vitro, es capaz de inhibir leve o moderadamente las enzimas de citocromo P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

En estudios de interacciones in vivo en voluntarios que utilizan omeprazol, sinvastatina o midazolam como sustratos marcadores se observó que es improbable una interacción clínicamente relevante de drospirenona en dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos mediados por el citocromo P450.

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

En los estudios clínicos, la administración de anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol no ha dado lugar a ningún aumento o sólo a un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden aumentar ligeramente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Interacciones farmacodinámicas:

La coadministración de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales de acción directa como el ombitasvir, el paritaprevir o el dasabuvir y las combinaciones de estos medicamentos ha demostrado un aumento de los niveles de ALT superior a 20 veces el límite superior, lo que se considera normal para las mujeres sanas y las mujeres infectadas por VHC (véase el punto 5. CONTRAINDICACIONES).

Otras interacciones:

Potasio sérico:

Existe un potencial teórico de aumento de potasio sérico en las usuarias de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg que están tomando otros medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos del potasio. Estos medicamentos incluyen antagonistas del receptor de la angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y las antagonistas de la aldosterona. Sin embargo, en los estudios que evalúan la interacción de la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o la indometacina, no se han observado diferencia clínica o estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de potasio.

La información contenida en el prospecto del medicamento utilizado concomitantemente también debe evaluarse a fin de identificar las interacciones en potencia.

8. POSOLOGIA Y MODO DE USO

Los comprimidos recubiertos deben tomarse en el orden indicado en el envase, durante 28 días consecutivos (21 comprimidos activos de color amarillo y 7 comprimidos inactivos de color blanco), manteniendo el mismo horario y, si es necesario, con una pequeña cantidad de líquido. Cada nuevo

paquete comienza luego de consumir los 28 comprimidos, durante el periodo de consumo de los comprimidos inactivos debe ocurrir sangrado debido a la privación hormonal (2-3 días después de tomar la última píldora). Es posible que este sangrado no se haya detenido antes de comenzar con un nuevo paquete.

- Inicio de uso de Femiplus CD

- Cuando no se utilizó ningún otro anticonceptivo hormonal un mes antes a la utilización de Femiplus CD

Si la usuaria no ha usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior, la ingesta debe comenzar el 1° día del ciclo (1° día de sangrado menstrual).

- Cambio de otro anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico (anticonceptivo) a Femiplus CD

La usuaria debe comenzar preferiblemente al día siguiente de tomar la última píldora activa (última píldora que contiene hormona) del anticonceptivo utilizado anteriormente o, como máximo, el día siguiente al último día de pausa o toma de píldoras inactivas (sin hormona). Si va a cambiar un anillo vaginal o un parche transdérmico, debe comenzar preferiblemente el día en que se retire el último anillo o parche del ciclo o, como máximo, el día programado para la siguiente aplicación.

- Cambio de un método anticonceptivo que solo contiene progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o sistema intrauterino (SIU) con liberación de progestina a Femiplus CD

El usuario puede iniciar el AOC cualquier día en el caso de la minipíldora, o el día de la extracción del implante o SIU, o el día programado para la siguiente inyección. En todos estos casos (uso previo de minipíldora, inyección, implante o Sistema Intrauterino con liberación de progestina), se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera en los primeros 7 días de ingerir Femiplus CD.

- Después del aborto del primer trimestre:

Femiplus CD puede iniciarse inmediatamente, sin necesidad de adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre, se recomienda iniciar el AOC en el período comprendido entre el día 21 y el día 28 después del procedimiento. Si comienza en un período posterior, se debe recomendar el uso de un método de barrera en los primeros 7 días de la ingestión. Si ya ha tenido relaciones sexuales, debe asegurarse de que la mujer no esté embarazada antes de comenzar a usar el AOC o esperar su primer período.

Para la lactancia, consulte el punto 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Embarazo y lactancia.

- Comprimidos olvidados

Si han pasado menos de 12 horas desde la hora habitual de ingestión, la protección anticonceptiva no se reducirá. El usuario debe tomar inmediatamente el comprimido olvidado y continuar con el resto del envase a la hora habitual.

Si han pasado más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse en este ciclo. En este caso, se deben tener en cuenta dos reglas básicas: 1) nunca se debe interrumpir la toma de la píldora durante más de 7 días; 2) se necesitan 7 días de ingesta continua de comprimidos para lograr una

supresión adecuada del eje hipotalámico-pituitario-ovario. En consecuencia, en la práctica diaria, se pueden utilizar las siguientes orientaciones:

- Olvido en la 1ra semana

El usuario debe tomar el último comprimido olvidado inmediatamente, incluso si esto significa tomar 2 comprimidos simultáneamente. Los comprimidos restantes deben tomarse a la hora habitual. Además, se debe adoptar un método de barrera (por ejemplo, condón) durante los próximos 7 días. Si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Cuantas más pastillas se olvidan y cuanto más cerca están del rango normal sin tomar pastillas (pausa), mayor es el riesgo de embarazo.

- Olvido en la 2da semana

El usuario debe tomar inmediatamente el último comprimido olvidado, incluso si esto significa tomar dos comprimidos simultáneamente y debe continuar tomando el resto del envase a la hora habitual. Si en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, todos los comprimidos se han tomado según las indicaciones, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si esto no ha ocurrido, o si se ha olvidado más de una pastilla, se deben tomar precauciones adicionales durante 7 días.

- Olvido en la 3ra semana

El riesgo de reducción de la eficacia es inminente debido a la proximidad del intervalo sin tomar pastillas (pausa). Sin embargo, la reducción de la protección anticonceptiva aún se puede minimizar ajustando el horario de ingesta de píldoras. Si en los 7 días previos al primer comprimido olvidado la ingesta se realizó correctamente, la usuaria podrá seguir cualquiera de las dos opciones siguientes, sin tener que utilizar métodos anticonceptivos adicionales. Si este no es el caso, debe seguir la primera opción y usar medidas anticonceptivas adicionales durante los próximos 7 días.

1) Tome el último comprimido olvidado inmediatamente, incluso si eso significa tomar dos comprimidos simultáneamente y continúe tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. La nueva tarjeta debe iniciarse tan pronto como termine la tarjeta actual, es decir, sin el intervalo de pausa habitual entre ellas. Es poco probable que el sangrado por abstinencia ocurra al final del segundo paquete, pero es posible que gotee o sangre durante los días en que se toman las píldoras.

2) Suspenda la ingestión de píldoras del paquete actual, tome un descanso de hasta 7 días sin tomar píldoras (incluidos los días en que olvidó tomarlas) y luego comience un nuevo paquete.

Si la hemorragia por privación no ocurre en el primer intervalo normal sin tomar una pastilla (pausa), se debe considerar la posibilidad de embarazo.

- Procedimiento en caso de trastornos gastrointestinales

En el caso de trastornos gastrointestinales graves, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si el vómito ocurre dentro de las 3 a 4 horas posteriores a la toma de una tableta, se debe seguir el mismo procedimiento que se utilizó en el punto 8. DOSIS Y MODO DE EMPLEO - Tabletas olvidadas. Si la usuaria no desea cambiar su horario habitual de ingesta, debe retirar las píldoras adicionales de otro paquete.

- Información adicional para poblaciones especiales

- Usuaris pediátricas - Niñas y adolescentes

Femiplus CD está indicado solo para su uso después de la menarquia. No hay datos que sugieran la necesidad de un ajuste de dosis.

- Pacientes ancianas

No aplica. Femiplus CD no está indicado para su uso después de la menopausia.

- Pacientes con insuficiencia hepática

Femiplus CD contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave. Véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

- Pacientes con insuficiencia renal

Este medicamento está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal aguda. Véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Este medicamento no debe ser dividido, abierto o masticado.

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con drospirenona + etinilestradiol son náuseas y dolor de mama. Estas reacciones ocurren en más del 6% de los usuarios.

Las reacciones adversas graves son tromboembolismo venoso y arterial.

Las reacciones adversas graves son el tromboembolismo venoso y arterial.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos con drospirenona + etinilestradiol (n = 4.897) se resume en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, según cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$) y raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$). Las reacciones adversas adicionales identificadas solo después de la comercialización y para las que, por lo tanto, no se puede estimar una frecuencia, se describen en la columna de "frecuencia desconocida".

Clasificación por sistema corporal (MedRA versión 12.1)	Común	Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos psiquiátricos	Inestabilidad emocional, depresión/estados depresivos, disminución y pérdida del libido		
Trastornos en el sistema nervioso	Migraña		
Trastornos vasculares		Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas		

Trastornos cutáneos y en los tejidos subcutáneos			Eritema multiforme
Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas	Dolor en las mamas, Sangrado uterino inesperado, sangrado no específico del tracto genital		

Las reacciones adversas de los estudios clínicos fueron descritas utilizando el término MedDRA (versión 12.1). Diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno se agruparon como una sola reacción adversa para evitar atenuar u ocultar el verdadero efecto. *

* - frecuencia estimada, a partir de estudios epidemiológicos que involucran a un grupo de usuarias de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia fue casi muy rara.

- "Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos" resumen las siguientes entidades médicas: oclusión venosa periférica profunda, trombosis y embolia pulmonar vascular oclusiva, trombosis, embolia e infarto de miocardio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

Para eventos tromboembólicos arteriales y venosos y migraña véase los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones adversas de muy baja frecuencia o de aparición tardía de los síntomas reportadas en el grupo de usuarias de anticonceptivos orales combinados se enumeran a continuación, véase también los puntos 5. CONTRAINDICACIONES y 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Tumores:

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente mayor en usuarias de AO. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el aumento del riesgo es menor en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad con el uso de AOC.

- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones:

- eritema nodoso;

- mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo de pancreatitis en las usuarias de AOC);

- hipertensión;

- aparición o empeoramiento de afecciones cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o picores relacionados con la colestasis; formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydenham, herpes gestacional, otosclerosis - relacionada con la pérdida de audición;

- en mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o - en mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o intensificar los síntomas de angioedema;

- trastornos de la función hepática;
- cambios en la tolerancia a la glucosa o efectos en la resistencia periférica a la insulina;
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa;
- cloasma;
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como rash, urticaria).

Interacciones:

El sangrado de escape y/o la disminución de la eficacia del anticonceptivo oral puede ser el resultado de las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos (inductores enzimáticos), véase el punto 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

10. SOBREDOSIS

No hay informes de efectos deletéreos graves por la sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en estos casos son: náuseas, vómitos y sangrado por deprivación, que puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquia, si toman accidentalmente el medicamento. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

11. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.