

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sibilla 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sibilla 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipiente:

Cada comprimido recubierto con película contiene 47,66 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos o de color blanco roto, redondos, biconvexos con un diámetro aproximado de 5,5 mm.

En un lado tienen grabado “G53”; en el otro lado no tienen nada grabado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral.

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

4.2 Posología y método de administración

Posología

Cómo tomar Sibilla

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Se debe tomar un comprimido al día durante 21 días consecutivos. Cada blíster posterior debe empezarse después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el que suele producirse un sangrado por privación. El sangrado por privación suele iniciarse 2-3 días después de haber tomado el último comprimido y puede que no termine antes de haber empezado el siguiente blíster.

Cómo empezar a tomar Sibilla

Cuando no se han utilizado anticonceptivos hormonales previamente (en el último mes):

Sibilla debe empezar a tomarse el día 1 del ciclo menstrual natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual). Si se toma correctamente, se consigue una protección anticonceptiva desde el primer día que se toman los comprimidos.

Si los comprimidos se empiezan a tomar entre el día 2 y 5, se debe utilizar también un método de barrera (p. ej., preservativo o espermicida) durante los primeros 7 días que se tomen los comprimidos.

Cuando se cambia desde un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado –AOC–, anillo vaginal o parche transdérmico).

Es preferible que la mujer empiece a tomar Sibilla el día después de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contenga principios activos) del AHC previo, y como muy tarde el día posterior al intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AHC previo.

Cuando se haya utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a utilizar Sibilla de forma preferente el día de su retirada, y como muy tarde cuando debería haberse producido la siguiente aplicación.

Cuando se cambia desde un método que sólo tiene progestágenos (anticonceptivo oral, inyección o implante que sólo contienen progestágenos, o dispositivo intrauterino –DIU– que libera progesterona):

Si anteriormente se ha tomado el anticonceptivo oral que sólo contiene progestágeno, el cambio puede hacerse cualquier día de la semana; el cambio desde un implante o el DIU debe hacerse el día de su retirada; el cambio desde un inyectable debe hacerse cuando toque la siguiente inyección. En todos estos casos debe aconsejarse a la mujer que utilice también un anticonceptivo no hormonal (método de barrera) los primeros 7 días que tome Sibilla, si es necesario.

Después de un aborto en el primer trimestre de embarazo:

La mujer puede empezar a tomarlo inmediatamente; si lo hace así, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto en el segundo-tercer trimestre:

A las mujeres se les debe aconsejar que empiecen a tomar Sibilla el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empieza más tarde, a la mujer también se le debe recomendar que utilice de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AHC actual, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

Uso de Sibilla en mujeres lactantes:

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

Manejo en caso de que se olvide tomar algún comprimido

Si la mujer se retrasa **menos de 12 horas** al tomar un comprimido, la protección anticonceptiva no disminuye. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde, y el resto de los comprimidos los debe tomar de la forma habitual.

Si se retrasa **más de 12 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse.

En caso de que se olviden comprimidos se pueden seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días;
2. son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para mantener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Según esto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que esté embarazada. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca estén del periodo habitual sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido

olvidado, no será necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar a la mujer que utilice métodos anticonceptivos adicionales durante 7 días.

Semana 3

El riesgo de reducción de la protección es inminente porque a continuación viene el periodo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos.

Por lo tanto, si se sigue una de las dos opciones que proponemos a continuación, no es necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos opciones y utilizar a la vez un método anticonceptivo adicional durante 7 días.

1. La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente después de terminar el blíster actual; esto quiere decir que no habrá descanso entre los blísteres. No es probable que la mujer presente un sangrado de por privación antes del final del segundo blíster, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado intermenstrual los días que esté tomando los comprimidos.
2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. En ese caso deberá esperar un periodo de 7 días sin tomar comprimidos, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y después no tiene su menstruación en el primer periodo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de que esté embarazada.

Qué hacer en caso de trastornos gastrointestinales

Si aparecen vómitos o diarrea severa 3-4 horas después de tomar el comprimido recubierto, puede que la absorción no haya sido completa y que deban tomarse medidas anticonceptivas adicionales. En este caso, debe tomarse tan pronto como sea posible un nuevo comprimido (de sustitución). El nuevo comprimido debe tomarse si es posible en las 12 horas posteriores a la toma habitual del comprimido. Si han pasado más de 12 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2 “Manejo en caso de que se olvide tomar algún comprimido“, si procede. Si la mujer no quiere modificar su programa normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blíster.

Cómo posponer una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo menstrual, la mujer debe continuar con el siguiente blíster de Sibilla sin un periodo libre de comprimidos. Esta prolongación puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación, la mujer puede presentar hemorragia intermenstrual o sangrado. La toma normal de Sibilla se reanudará después del habitual periodo de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar su menstruación a otro día de la semana distinto del que la mujer está acostumbrada con su esquema actual de toma de comprimidos, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo sin comprimidos el número deseado de días. Cuanto más corto sea el descanso, mayor será el riesgo de que no presente hemorragia por privación y de que sufra hemorragia intermenstrual y sangrado durante el siguiente blíster (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

4.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deberán utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AHCs, su utilización deberá suspenderse inmediatamente.

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHC) en las siguientes condiciones:

- hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes que se citan en la sección 6.1.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).;
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- si fuma (ver sección 4.4);
 - presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de función hepática no hayan regresado a la normalidad;
 - presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
 - presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas);
 - sangrado vaginal no diagnosticado;
 - presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular;
 - pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia con hipertrigliceridemia severa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben comentar con la mujer la idoneidad de Sibilla. Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla.

Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

Debido a las situaciones potencialmente graves asociadas con el tromboembolismo (ver sección 4.8), debe investigarse cuidadosamente la presencia de factores de riesgo (como varices, fase tardía de tromboflebitis y trombosis, enfermedad cardíaca, sobrepeso importante, trastornos de la coagulación) antes de empezar a utilizar AHCs.

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Sibilla con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

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

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6⁴ presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía si el riesgo de TEV de los AHC que contienen dienogest en combinación con estradiol es comparable con el riesgo de los AHC que contienen dosis bajas de levonorgestrel.

Este número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Estudios epidemiológicos también han asociado la utilización de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio).

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., 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).

Sibilla está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no 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 Sibilla.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
---------------------	--

No existe consenso acerca del posible papel de las varices y de la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla 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 está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial, respectivamente, puede constituir también una contraindicación. También hay que tener en cuenta la posibilidad de emplear un tratamiento anticoagulante. A las usuarias de AHCs se les debe emplazar a que se pongan en contacto con su médico si aparecen síntomas de posible trombosis. En caso de que se sospeche o se confirme la trombosis, se debe suspender la utilización de AHCs. Se debe iniciar una alternativa anticonceptiva adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo levemente aumentado (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHCs. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o que tomaron recientemente anticonceptivos hormonales es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

Raramente, en usuarias de AHCs se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y más raramente aún, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AHCs se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor severo en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Otras situaciones

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un riesgo aumentado de pancreatitis cuando toman AHCs.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión sanguínea de muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sólo en estos casos raros está justificada una suspensión inmediata del AHC. Si, durante la utilización de un AHC en una hipertensión preexistente, unos valores de presión sanguínea elevados de forma continua, o un aumento significativo en la presión sanguínea no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, el AHC debe retirarse. Si se considera que es adecuado, la utilización de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AHCs, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

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

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AHCs hasta que los marcadores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica y/o el prurito relacionado con la colestasis, aparecidos previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AHCs.

Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AHCs. No obstante, a las diabéticas se les debe observar atentamente, en especial al principio de utilizar AHCs.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante la utilización de AHCs.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla, debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Sibilla en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a las infecciones por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos olvidados (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o medicación concomitante (ver sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AHCs pueden aparecer sangrados irregulares (manchado –spotting– o sangrado por disrupción), especialmente durante los primeros meses de utilización. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir un legrado.

En algunas mujeres puede que no se produzca un sangrado de retirada durante el periodo sin comprimidos. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado de retirada que no se ha producido, o si no se han producido dos sangrados de retirada, se debe excluir el embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Las interacciones con otros medicamentos que aumentan el aclaramiento de esteroides sexuales pueden dar lugar a sangrado de retirada y a disminución de la eficacia anticonceptiva (ver sección 4.5).

Los medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse a la vez que Sibilla, debido a que su efecto disminuye los niveles plasmáticos y la eficacia clínica de la combinación dienogest-etinilestradiol (ver la sección 4.5).

Este medicamento contiene 47,66 mg de lactosa monohidrato por comprimido. Las pacientes con intolerancia hereditaria galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deberán tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con medicamentos

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden dar lugar a sangrado por disrupción y/o fracaso anticonceptivo. En la literatura se ha informado de las siguientes interacciones.

Los siguientes principios activos pueden disminuir la concentración sérica de los esteroides sexuales que contiene Sibilla:

- todos los medicamentos que aumenten la motilidad intestinal, p. ej., metoclopramida;
- los principios activos que sean inductores de las enzimas microsomales hepáticas, p. ej., rifampicina, rifabutina, barbitúricos, medicamentos antiepilépticos (como barbexaclona, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, topiramato y felbamato), griseofulvina, modafinilo, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*); se ha informado que tanto los inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir) como los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (p. ej., nevirapina) y las combinaciones de ambos pueden influir en el metabolismo hepático;
- algunos antibióticos (p. ej., penicilinas, tetraciclinas) en algunas mujeres, posiblemente por una disminución de la circulación enterohepática de estrógenos.

Las mujeres que estén en tratamiento durante un periodo corto (hasta 1 semana) con cualquiera de las clases de medicamentos o de los principios activos mencionados deberán utilizar temporalmente un método de barrera además del AHC, es decir, durante la administración concomitante del medicamento y durante 7 días después de su retirada.

Las mujeres en tratamiento con rifampicina deberán utilizar un método de barrera además del AHC mientras se administre la rifampicina y durante 28 días después de su retirada. Si la administración concomitante del medicamento va más allá del final de los comprimidos del blíster de AHC, el siguiente blíster deberá iniciarse sin el periodo habitual sin comprimidos.

A las mujeres tratadas durante periodos prolongados con principios activos inductores enzimáticos, se les recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Los siguientes principios activos pueden aumentar la concentración sérica de los esteroides sexuales que contiene Sibilla:

- principios activos que inhiben la sulfatación de etinilestradiol en la pared gastrointestinal, p. ej., el ácido ascórbico o el paracetamol;
- atorvastatina (aumenta en un 20% la AUC de etinilestradiol);
- principios activos que inhiben las enzimas microsomales del hígado como antifúngicos imidazólicos (p. ej., fluconazol), indinavir y troleandomicina.

Según estudios de inhibición *in vitro*, dienogest no inhibe las enzimas del citocromo P450 a las concentraciones empleadas, por lo tanto no se espera que se produzcan interacciones de este tipo con medicamentos.

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden verse o aumentadas (p. ej.,

ciclosporina, diazepam y otras benzodiazepinas, teofilina, glucocorticoides) o disminuidas (p. ej., lamotrigina, clofibrato, paracetamol, morfina, lorazepam y otras benzodiazepinas).

Pruebas de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Sibilla no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la utilización de Sibilla, se debe retirar el medicamento inmediatamente. Estudios epidemiológicos a gran escala no han revelado ni un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres que utilizaban AHCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AHCs se toman de forma inadvertida durante el embarazo. Estos estudios no incluyeron a Sibilla.

Los datos disponibles en relación con la utilización de Sibilla durante el embarazo son demasiado escasos como para permitir extraer conclusiones respecto a los efectos negativos de Sibilla sobre el embarazo, o la salud del feto o del neonato. Hasta la fecha no disponemos de datos epidemiológicos relevantes.

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

Estudios en animales han mostrado la existencia de reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce su efecto en humanos; no obstante, la experiencia general con AHCs durante el embarazo no proporcionó evidencia acerca de que se produzcan realmente reacciones adversas en humanos.

Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AHCs, ya que éstos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Durante la utilización de AHCs pueden excretarse en la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, Sibilla no deberá utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sibilla no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Para ver las reacciones adversas graves en usuarias de AHCs, ver sección 4.4.

Las frecuencias de reacciones adversas durante la utilización de 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol como anticonceptivo oral y para el tratamiento del acné moderadamente severo en estudios clínicos (N=4.942) se resumen en la siguiente tabla.

Las frecuencias de reacciones adversas se basan en las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos/sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales	salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			leiomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento del apetito	anorexia	
Trastornos psiquiátricos		humor depresivo	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad	cambios de humor, disminución o aumento de la libido

Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo, migraña	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva, tinnitus, vértigo, deterioro de la audición	
Trastornos cardiacos			trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión	tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, trombosis/embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal ² , náuseas, vómitos, diarrea	gastritis, enteritis, dispepsia	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné, alopecia, exantema cutáneo ³ , prurito ⁴	dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, cambios en la piel, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular	urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor mamario ⁵	sangrados por privación irregulares ⁶ , sangrados intermenstruales ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico	displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			mama supernumeraria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		cansancio ⁹	dolor en el pecho, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		cambios de peso ¹⁰	aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia	

¹ incluida la frecuencia cardiaca acelerada.

- ² incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.
- ³ incluido el exantema macular.
- ⁴ incluido el prurito generalizado.
- ⁵ incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.
- ⁶ incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.
- ⁷ que consisten en una hemorragia vaginal y metrorragia.
- ⁸ incluida la hinchazón de las mamas.
- ⁹ incluida la astenia y el malestar general.
- ¹⁰ incluido el aumento, la disminución o la fluctuación del peso.

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, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En mujeres que tomaban AHCs se ha informado de los siguientes efectos adversos graves que se comentan en la sección 4.4:

- hipertensión;
- tumores hepáticos;
- aparición o empeoramiento de situaciones en las que la asociación con la utilización de AHCs no es concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- cloasma.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se ve incrementada muy levemente entre las usuarias de anticonceptivos hormonales. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

Para más información, ver las secciones 4.3 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9 Sobredosis

La toxicidad oral aguda de la sobredosis de etinilestradiol y dienogest combinados es baja. La probabilidad de síntomas tóxicos es baja incluso en los niños que toman múltiples comprimidos de Sibilla.

Los síntomas que es probable que aparezcan en este caso son: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, un sangrado vaginal leve. En general no es necesario un tratamiento especial; si es necesario, el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinación fija de progestágenos y estrógenos.
Código ATC: G03AA16

Sibilla es un AHCs con efecto antiandrogénico que contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de Sibilla se basa en la interacción de varios factores, siendo los más importantes que se observan, la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Dienogest es un derivado de la noretisterona que tiene una afinidad *in vitro* por el receptor de progesterona 10-30 veces menor que la de otros progestágenos sintéticos. Dienogest no tiene efecto androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide significativo *in vivo*.

Administrado solo, dienogest inhibe la ovulación a una dosis de 1 mg/día.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol (0,03 mg)

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y totalmente una vez ingerido. Tras la administración del producto se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 67 pg/ml 1,5-4 horas después de ingerirlo. El etinilestradiol sufre un efecto de primer paso importante metabolizándose en gran medida. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 44%.

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida, aunque no de forma específica a la albúmina sérica (aproximadamente en un 98%). El etinilestradiol aumenta los niveles plasmáticos de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol se conjuga en la mucosa entérica y en el hígado. La principal vía metabólica del etinilestradiol es la hidroxilación aromática, pero su metabolismo también produce una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes en forma libre, glucuronizada y sulfatada. El aclaramiento es aproximadamente de 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos del etinilestradiol disminuyen en dos fases, con semividas de 1 y de 10-20 horas. El etinilestradiol no se excreta inalterado en una proporción significativa. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria/biliar de 4:6. La semivida de la excreción de metabolitos es aproximadamente de un día.

Condiciones de estado estacionario

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan según un factor aproximadamente de 2.

Dienogest

Absorción

El dienogest se absorbe rápida y totalmente tras su ingestión oral. La concentración plasmática máxima de 51 ng/ml se alcanza al cabo de 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta cuando se coadministra con etinilestradiol es del 96%.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a SHBG ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). La fracción de dienogest libre en plasma es del 10%, mientras que el 90% está unido de forma no específica a albúmina. Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de 37-45 l.

Biotransformación

Dienogest se metaboliza principalmente mediante hidroxilación o mediante glucuronización. Sus metabolitos son inactivos y se eliminan rápidamente del plasma; por lo tanto, los metabolitos no pueden detectarse en cantidades significativas en plasma aparte del dienogest sin modificar. El aclaramiento total después de la administración de una sola dosis (Cl/F) es de 3,6 l/h.

Eliminación

La semivida de dienogest es aproximadamente de 9 horas. La fracción de dienogest sin modificar eliminado a través del riñón no es significativa. Después de una dosis oral de 0,1 mg/kg, la eliminación con las heces y la orina tiene una proporción de excreción aproximadamente de 3,2. Tras la administración oral, aproximadamente el 86% se elimina al cabo de 6 días, eliminándose el 42% del total en las primeras 24 horas, predominantemente en la orina.

Condiciones de estado estacionario

La farmacocinética de dienogest no se ve influenciada por los niveles plasmáticos de SHBG. Los niveles séricos de dienogest se acumulan según un factor aproximadamente de 1,5 y el estado estacionario se alcanza al cabo de 4 días.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio, los efectos de dienogest y etinilestradiol se limitaron a los asociados con su acción farmacológica reconocida.

Estudios de toxicidad reproductiva han mostrado efectos típicos de los progestágenos, como aumento de las anomalías pre- y postimplantación, prolongación del periodo de gestación, y aumento de la mortalidad perinatal en cachorros. La fertilidad de las crías se vio perjudicada tras la administración de dosis elevadas de dienogest durante el final del embarazo o la lactancia.

El etinilestradiol es el componente estrogénico de la mayoría de los AHCs. A dosis elevadas tiene efectos embriotóxicos y tiene una influencia negativa sobre el desarrollo de los órganos urogenitales.

Además de los factores antes mencionados respecto a la utilización en general de los AHCs, los resultados de los estudios convencionales de toxicidad no indican riesgos especiales en cuanto a genotoxicidad y carcinogenicidad en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hipromelosa tipo 2910
Talco
Polacrilina potásica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sibilla 2 mg / 0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG está envasado en blísteres de PVC/PE/PVDC// Aluminio. Los blísteres están envasados en una caja con el prospecto y en cada caja se incluye una bolsa de almacenamiento.

Tamaños de envase:

21 comprimidos

3x21 comprimidos

6x21 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77377

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

Abril 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

31/03/2014