

## FICHA TÉCNICA

### 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 con efecto conocido:

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 casi blancos, 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.

Tratamiento del acné moderado tras el fracaso de terapias tópicas adecuadas o tratamiento antibiótico oral en mujeres que deciden utilizar un anticonceptivo 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 de Sibilla con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Forma de administración

Vía oral

##### Posología

##### Cómo tomar Sibilla

Se debe tomar un comprimido al día durante 21 días consecutivos. 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. La toma de comprimidos del siguiente blíster comienza después del intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el que suele producirse un sangrado por privación. Éste suele iniciarse 2-3 días después de haber tomado el último comprimido y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se ha notificado mejorías posteriores tras seis meses de tratamiento. Se debe evaluar a las mujeres de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces para revisar la necesidad de continuar con el mismo.

#### Cómo empezar a tomar Sibilla

*Sin haber utilizado previamente anticonceptivos hormonales(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).

*Al cambiar desde otro anticonceptivo oral combinado (AOC).*

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.

*Al cambiar desde un anillo vaginal o un parche transdérmico*

La mujer debe empezar a utilizar Sibilla de forma preferente el día de la retirada del último anillo o parche del envase de un ciclo, y como muy tarde cuando debería haberse producido la siguiente aplicación.

*Al cambiar desde un método que sólo tiene progestágenos (anticonceptivo oral, inyección, implante, o sistema de liberación intrauterino –SLI– que libera progestágeno):*

Si anteriormente se ha tomado el anticonceptivo oral que sólo contiene progestágeno, el cambio puede hacerse cualquier día; el cambio desde un implante o un SLI debe hacerse el día de su retirada y el cambio desde un inyectable debe hacerse cuando toque la siguiente inyección. En todos estos casos, durante los primeros 7 días de tomar Sibilla, es necesario el uso adicional de un método de barrera.

*Después de un aborto en el primer trimestre de embarazo:*

La mujer puede empezar a tomarlo inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

*Después del parto o de un aborto en el segundo 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 trimestre. Si empieza más tarde, la mujer también debe utilizar 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 AOC actual, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

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, se debe tomar inmediatamente el comprimido. La mujer debe tomar el resto de los comprimidos de la forma habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

Si se retrasa **más de 12 horas** al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de los comprimidos olvidados puede seguir las dos reglas básicas siguientes:

- la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días;

- son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para lograr 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 este no es el caso o si se ha olvidado más de 1 comprimido, se 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 blisters. No es probable que la mujer presente un sangrado 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*

En caso de trastornos gastrointestinales, la absorción del principio activo puede no ser completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si aparecen vómitos 3-4 horas después de tomar el comprimido recubierto, debe tomarse tan pronto como sea posible un nuevo comprimido (de sustitución).

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 , 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 reanuda después del habitual periodo de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar su menstruación a otro día de la semana distinto al de su esquema actual de toma de comprimidos, se puede aconsejar a la mujer 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).

### **Información adicional para poblaciones especiales**

#### *Niños y adolescentes*

Sibilla solamente está indicado para después de la menarquía.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No aplicable. Sibilla no está indicado para después de la menopausia.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Sibilla está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.3).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Sibilla no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no implican un cambio del tratamiento en esta población de pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben 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.

- 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
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.
- 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.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sibilla está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de 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.

En caso de sospecha o confirmación de trombosis, debe interrumpirse el uso de AHC. Debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas), debe iniciarse un método anticonceptivo alternativo adecuado.

##### *Trastornos circulatorios*

#### **Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Sibilla pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento que no sea uno con el menor riesgo de TEV se debe tomar solo después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:**

- **el riesgo de TEV con Sibilla,**
- **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) muestran que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

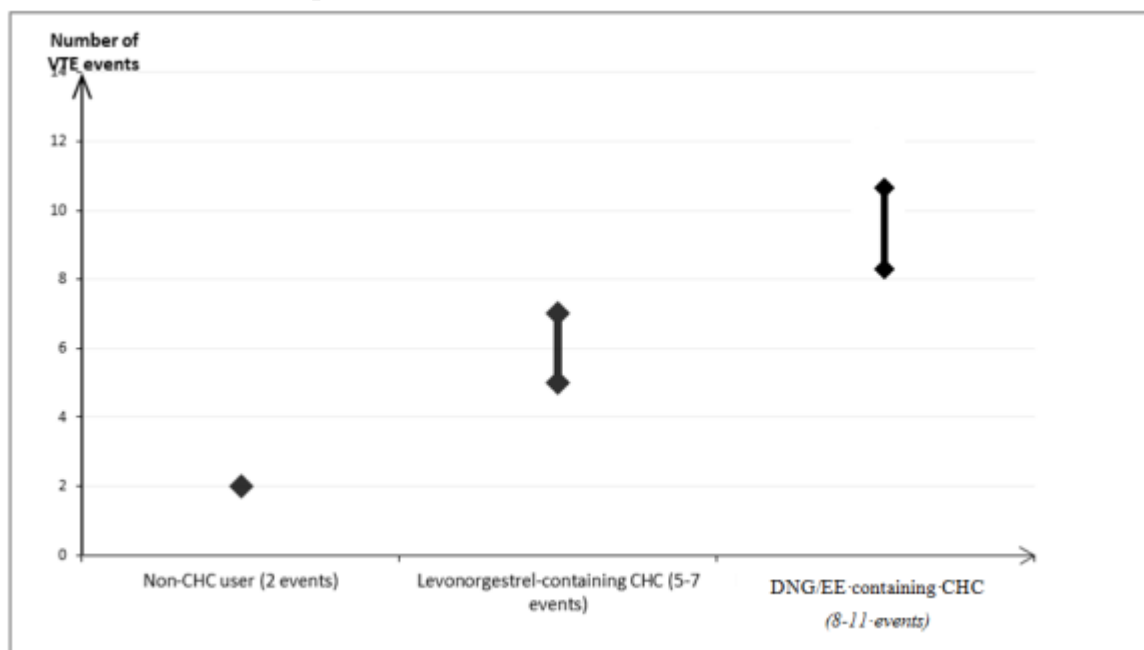
Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6<sup>1</sup> presentarán un TEV en un año.

Se estima<sup>2</sup> que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene dienogest y etinilestradiol, entre 8 y 11 mujeres desarrollarán TEV en el periodo de 1 año.

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

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

### Número de casos de TEV por 10.000 mujeres en un año



De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

<sup>1</sup>Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

<sup>2</sup>Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV en usuarias de Sibilla es ligeramente mayor en comparación con las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel (relación de riesgo de 1.57 con un riesgo que oscila entre 1.07 y 2.30).

### 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 <sup>2</sup> ).	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 comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.  Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de 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 “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

### **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

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

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

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie 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**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
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 <sup>2</sup> )	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.

### *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 vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad, 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.

Los tumores malignos pueden ser mortales o amenazantes para la vida.

#### *Otras situaciones*

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Las 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. Sin embargo, si, durante la utilización de un AHC, aparece una presión sanguínea elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y del tratamiento de la hipertensión. Si se considera que es adecuado, la utilización de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, el AHC debe retirarse si durante la utilización del AHC en hipertensión preexistente, si hay valores de presión sanguínea elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión sanguínea que no responde adecuadamente al 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; coleditiasis; 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 prurito colestásico, 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 cuando se toman ciertos medicamentos concomitantemente (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 también un legrado.

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

#### Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC), con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT), superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que estaban tomando medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

#### Excipientes

Este medicamento contiene 47,66 mg de lactosa monohidrato por comprimido. Las pacientes con intolerancia hereditaria galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deberán tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nota: Debe consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para identificar las posibles interacciones.

#### Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, las usuarias de Sibilla deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ej. anticonceptivos con progestágeno solo y métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con este régimen de medicamentos combinados. Sibilla puede volver a iniciarse a las 2 semanas después de haber acabado el tratamiento con este régimen de medicamentos combinados.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros medicamentos sobre Sibilla

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que inducen las enzimas microsomiales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a una hemorragia intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

#### *Manejo*

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse hasta 4 semanas.

#### *Tratamiento de corta duración*

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo en que se administre el tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su retirada.

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos del blíster de AOC, el siguiente envase con AOC se debe comenzar inmediatamente después del anterior, sin el intervalo habitual sin comprimidos.

#### *Tratamiento de larga duración*

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos que son inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

*Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática) como:*

Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y medicamentos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

*Substancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC:*

Muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas cuando se administran concomitantemente con AOC. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres, durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversas no nucleosídica deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional.

*Sustancias que reducen el aclaramiento de AOC (inhibidores enzimáticos)*

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos no está clara. El uso concomitante de inhibidores enzimáticos fuertes CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática de estrógeno o progestina, o ambos. Se observó que etoricoxib a dosis de 60 a 120 mg/día aumentaba la concentración en plasma de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si se tomaban concomitantemente AOC que contenían 35 microgramos de etinilestradiol.

*Efectos de Sibilla sobre otros medicamentos*

Los AOC pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ej. ciclosporina) o disminuir (por ej. lamotrigina).

En base a los estudios in vitro, es poco probable que dienogest inhiba las enzimas CYP cuando se utiliza en dosis terapéuticas.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento de los sustratos de CYP1A2 y conducen a un aumento leve (por ej. teofilina) o moderado (por ej. tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

*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, así como 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. Extensos estudios epidemiológicos no han revelado ni un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en 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.

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). En base a los resultados de estos estudios en animales, no puede excluirse que exista algún efecto hormonal no deseado de los principios activos. 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 hasta acabar la lactancia.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en usuarias de AHC.

## 4.8. Reacciones adversas

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

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

Los rangos de frecuencia se definen como “Frecuentes” ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), “Poco frecuentes” ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y “Raras” ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Las reacciones adversas adicionales han aparecido solamente en estudios post-comercialización con una frecuencia que no puede estimarse y se incluyen en la categoría “No conocida”.

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones		vaginitis/ vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales	salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes oral, 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	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
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 repentina, tinnitus, vértigo, deterioro de la audición	
Trastornos cardiacos			trastornos cardiovasculares, taquicardia <sup>1</sup>	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión	tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, 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 <sup>2</sup> , náuseas, vómitos, diarrea	gastritis, enteritis, dispepsia	



<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné, alopecia, exantema cutáneo <sup>3</sup> , prurito <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	sangrados por privación irregulares <sup>6</sup> , sangrados intermenstruales <sup>7</sup> , aumento del tamaño de las mamas <sup>8</sup> , 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	

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		cansancio <sup>9</sup>	dolor en el pecho, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso	

<sup>1</sup> incluida la frecuencia cardiaca acelerada.

<sup>2</sup> incluido el dolor en la parte alta y baja del abdomen, molestias/distensión abdominal.

<sup>3</sup> incluido el exantema macular.

<sup>4</sup> incluido el prurito generalizado.

<sup>5</sup> incluidas las molestias en las mamas y la sensibilidad mamaria.

<sup>6</sup> incluida la menorragia, la hipomenorrea, la oligomenorrea y la amenorrea.

<sup>7</sup> que consisten en una hemorragia vaginal y metrorragia.

<sup>8</sup> incluida la hinchazón de las mamas.

<sup>9</sup> incluida la astenia y el malestar general.

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (versión 18.1). No se enumeran los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero deben también tenerse en cuenta.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

##### Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente superior entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación al riesgo global de desarrollar cáncer de mama. La causalidad con el uso de AHC no se conoce.
- Tumores hepáticos
- Carcinoma de cérvix

##### Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis durante el uso de AOC)
- Hipertensión
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis

- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema
- Disfunción hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

### Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo por la interacción de los AOC con otros medicamentos (inductores enzimáticos, ver sección 4.5).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## **4.9. Sobredosis**

La toxicidad oral aguda de la sobredosis de etinilestradiol y dienogest es muy baja. Si, por ejemplo, un niño tomara varios comprimidos de Sibilla a la vez, es improbable que hubiera síntomas de toxicidad.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, combinación fija de progestágenos y estrógenos.

Código ATC: G03AA16.

Sibilla es un AHC 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 9- nortestosterona 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 2:3. 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**

Mayo 2019