

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos blancos (activos):

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de dienogest y 0,03 mg de etinilestradiol.

Comprimidos verdes (placebo):

Los comprimidos recubiertos con película no contienen principios activos.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película blanco contiene 45,28 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película verde contiene 37,26 mg de lactosa anhidra y 0,003 mg de laca aluminio amarillo sunset FCF (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido activo es un comprimido recubierto con película, blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, con un diámetro aproximado de 5,5 mm y con “G53” grabado en una cara.

El comprimido placebo es un comprimido recubierto con película verde, redondo, biconvexo, con un diámetro aproximado de 6 mm.

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 diario 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 diario 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

Como tomar Sibilla diario

Se debe tomar un comprimido al día durante 28 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. Cada blíster posterior debe empezarse el día siguiente del último comprimido del blíster anterior. El sangrado por privación suele iniciarse 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente blíster.

La mejoría evidente del acné suele tardar al menos tres meses y se han 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 comenzar a tomar Sibilla diario

Sin haber utilizado previamente un anticonceptivo hormonal (en el mes anterior):

Sibilla diario debe empezar a tomarse el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

Cambio desde otro anticonceptivo oral combinado (AOC):

La mujer debe empezar a tomar Sibilla diario preferiblemente el día después de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AHC anterior, y como muy tarde el día siguiente al intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos placebo de su AHC previo.

Cambio desde un anillo vaginal o parche transdérmico:

La mujer debe empezar a utilizar Sibilla diario preferiblemente el día que se retira el último anillo o parche del envase de un ciclo, y como muy tarde cuando hubiera correspondido la siguiente aplicación.

Cambio desde un método con solo progestágeno (píldora con progestágeno solo, inyección, implante o sistema de liberación intrauterino (SLI) de progestágeno):

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

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar a usar Sibilla diario inmediatamente después del aborto. En este caso, no son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

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

Se debe aconsejar a la mujer que comience a tomar Sibilla diario entre los días 21-28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si empieza más tarde, deberá utilizar, de forma adicional, un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo antes de empezar a tomar el AOC, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres en periodo de lactancia, ver la sección 4.6.

Procedimiento en caso de olvido de comprimidos

Los comprimidos verdes del blíster son comprimidos de placebo, por lo tanto, si se olvida uno de ellos no habrá consecuencias en el efecto de Sibilla diario. No obstante, el comprimido olvidado debe desecharse para evitar prolongar de forma involuntaria la fase de comprimidos placebo. Los siguientes consejos sólo se refieren a los comprimidos blancos activos olvidados:

Si la mujer se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido activo, debe tomar el comprimido olvidado inmediatamente, y los comprimidos siguientes a la hora habitual. La protección anticonceptiva no se reduce.

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

1. La toma de comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 7 días;
2. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para lograr una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

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

Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, deberá seguir tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar un método de barrera como el preservativo. Si se han mantenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se hayan olvidado y más cerca estén de la fase de comprimidos de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, deberá seguir 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 es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso, o si se ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se debe recomendar a la mujer que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante 7 días.

Semana 3

El riesgo de reducción de la protección es inminente debido a la proximidad de la fase de 7 días de comprimidos placebo. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la pauta posológica.

Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado. Si este no es el caso, la mujer debe seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual hasta terminar los comprimidos activos. Los 7 comprimidos verdes de placebo deben desecharse. El siguiente blister debe empezar a tomarse inmediatamente. Es poco probable que la mujer tenga un sangrado por privación antes del final de los comprimidos activos del segundo blíster, pero puede presentar 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 activos del blíster actual. A continuación, debe tomar los comprimidos verdes de placebo durante 7 días, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y después no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Qué hacer en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales, la absorción de los principios activos puede no ser completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la ingesta de un comprimido recubierto activo, deberá tomarse tan pronto como sea posible un nuevo comprimido activo (de sustitución). Si han transcurrido más de 12 horas, se aplicarán los consejos relativos a los comprimidos olvidados que se dan en la sección 4.2. Si la mujer no desea modificar su programa habitual de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blíster.

Cómo posponer una hemorragia por privación

Para retrasar una menstruación, la mujer debe continuar con otro blíster de Sibilla diario sin tomar los comprimidos de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse el tiempo que se desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo blíster. Durante la prórroga, la mujer puede experimentar hemorragia intermenstrual o manchado. La toma regular de Sibilla diario se reanuda después de la fase habitual de 7 días de comprimidos placebo.

Para cambiar su menstruación a otro día de la semana distinto al habitual, se puede aconsejar a la mujer que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente hemorragia por privación y experimente un sangrado intermenstrual y manchado mientras toma el blíster siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

Información adicional para poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Sibilla diario solamente está indicado después de la menarquía.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

Sibilla diario 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 se deben utilizar en presencia de cualquiera de las siguientes condiciones. Si alguna de las condiciones aparece por primera vez durante el uso de AHCs, debe interrumpirse inmediatamente el uso del medicamento:

- 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 grave mientras los valores de función hepática no se han normalizado;
- 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.

Está contraindicado el uso concomitante de Sibilla diario con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 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 diario.

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 diario.

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 diario pueden tener hasta 1,6 veces este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:**

- el riesgo de TEV con Sibilla diario
- 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 alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

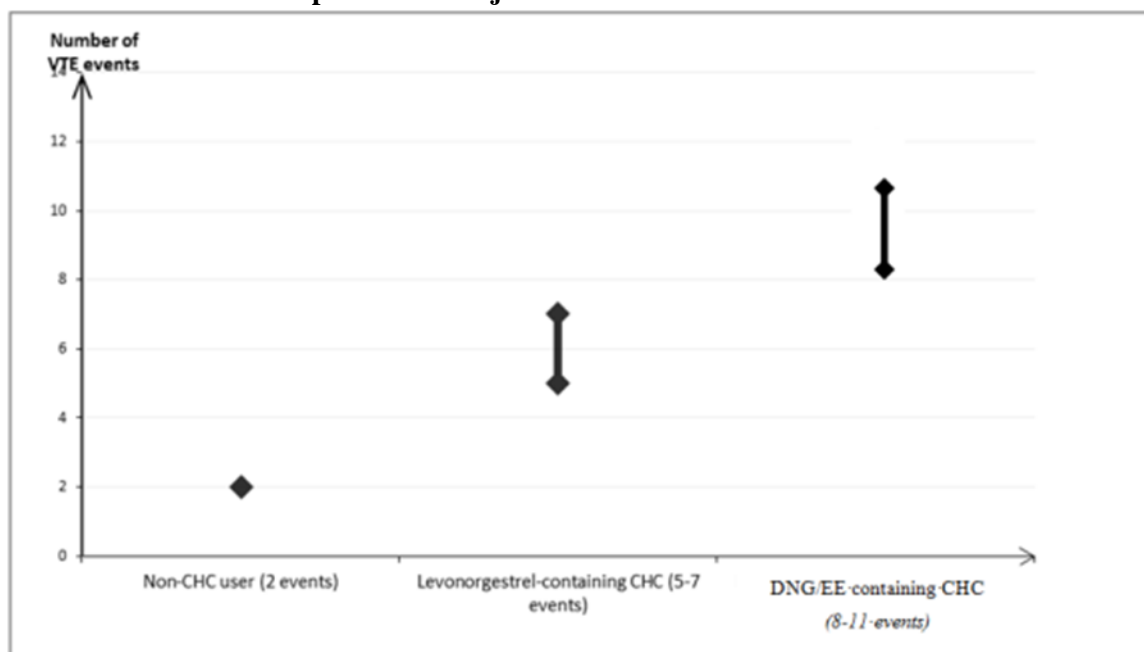
Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados a dosis bajas (<50 µg etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año. Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

Se estima² 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.

Este 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.

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).

¹ 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.

² Los datos de un metanálisis estiman que el riesgo de TEV en usuarias de Sibilla diario 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).

Sibilla diario 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 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 diario.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “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 injustificada;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

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

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

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

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla diario 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 prodromático 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 de cuello de útero 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 ligeramente mayor (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que utilizan actualmente AHCs. El exceso de riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado con la edad en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente 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 AHCs es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama.

En casos raros, se han notificado tumores hepáticos benignos, y en casos aún más raros, tumores hepáticos malignos en usuarias de AHC. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman AHC.

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

Otras situaciones

El estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas bien conocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido 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 la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AHCs.

Aunque se han notificado pequeños aumentos en la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si, durante la utilización de un AHC se

produce una elevación continuada de la presión arterial, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de AHC si pueden alcanzarse valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, si durante el uso de un AHC en hipertensión preexistente, los valores de presión arterial elevados de forma continua o un aumento significativo de la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se debe retirar el AHC.

Se ha notificado la aparición o el empeoramiento de las siguientes patologías tanto con el embarazo como con el uso de AHCs, pero la evidencia de una asociación con el uso de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, colelitiasis, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con la otosclerosis.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

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, ocurridos previamente durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales, hace necesario suspender el uso de 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 de la necesidad de modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan AHCs. Sin embargo, estas mujeres deben ser observadas cuidadosamente, particularmente en la fase inicial del uso de AHCs.

Se ha notificado un empeoramiento de la depresión endógena, de la epilepsia de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa, durante el uso de AHCs.

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

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla diario, se 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 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 diario 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 orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) y 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 producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en el sangrado persisten o se producen después de ciclos previamente regulares, se deben considerar causas no hormonales, y están indicadas medidas 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 la fase de comprimidos de placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que se produzca un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por privación o si no se han producido dos sangrados por privación, se debe descartar con certeza un embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. El comprimido placebo de este medicamento contiene amarillo Sunset FCF (E110) que puede producir reacciones alérgicas.

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

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las usuarias de Sibilla diario deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágeno o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Sibilla diario puede reiniciarse dos semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre Sibilla diario

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

Manejo

La inducción enzimática puede observarse ya después de unos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa al cabo de 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 de 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 activos del blister de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y comenzar de inmediato el siguiente envase de AOC.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con medicamentos 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 contengan 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 no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, así como las combinaciones de ambos, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos, cuando se administran concomitantemente con AOCs. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar 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 deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa no nucleosídica.

Sustancias que disminuyen 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 potentes de la enzima CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos, progestágenos o ambas. Se ha demostrado que etoricoxib en dosis de 60 a 120 mg/día aumenta la concentración plasmática de etinilestradiol 1,4 o 1,6 veces, si se toman concomitantemente AOC que contienen 35 microgramos de etinilestradiol.

Efectos de Sibilla diario sobre otros medicamentos

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

En base a los estudios *in vitro*, es improbable 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 produce un aumento leve (p. ej., teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) de las concentraciones plasmáticas.

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluidos 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 de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, las variaciones se mantienen dentro del rango normal de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Sibilla diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el uso de Sibilla diario, se debe retirar el medicamento inmediatamente. Amplios estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que usaron AHCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AHCs se tomaron de forma inadvertida durante el embarazo.

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 se puede excluir un efecto hormonal no deseado de los principios activos. No obstante, la experiencia general con AHCs durante el embarazo no proporcionó evidencia de reacciones adversas en humanos.

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

Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AHCs, ya que pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Durante el uso de AHCs pueden excretarse con la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, Sibilla diario no debe 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 “Frecuencia no conocida”.

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

Sistema de Clasificación de órganos	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 oral, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones víricas	
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	Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos endocrinos			virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento del apetito	anorexia	
Trastornos psiquiátricos		estado de ánimo depresivo	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad	cambios del estado de ánimo, 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 repentina, tinitus, vértigo, deterioro de la audición	

Trastornos cardiacos			trastornos cardiovasculares, taquicardia ¹	
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 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, lesiones cutáneas, 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, 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, fiebre, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		aumento de peso	aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

¹ incluida la frecuencia cardíaca 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 mastalgia

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.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha informado de los siguientes efectos adversos graves en mujeres que tomaban AOCs, que se analizan en la sección 4.4:

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente superior entre las usuarias de AHC. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el riesgo adicional es pequeño en relación al riesgo global de desarrollar cáncer de mama. Se desconoce la causalidad con el uso de AHC.
- Tumores hepáticos
- Carcinoma de cérvix

Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (mayor riesgo 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.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.
- 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 debido a las interacciones de los AOC con otros medicamentos (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 etinilestradiol y dienogest es muy baja. Si, por ejemplo, un niño toma varios comprimidos de Sibilla diario al mismo tiempo, es poco probable que presente síntomas de toxicidad. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en las niñas, un leve sangrado vaginal. 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 diario es un AHCs con efecto antiandrogénico que contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de Sibilla diario 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 19-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 a las 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 sufre conjugación 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 de 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 (2 mg)

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 y de forma alternativa mediante glucuronidación. 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 (C_l/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

Comprimidos recubiertos blancos (activos)

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Hipromelosa (tipo 2910)
Talco
Polacrilina de potasio
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido :

Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco

Comprimidos recubiertos verdes (placebo)

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa anhidra
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido :

Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)
Laca de aluminio de amarillo de quinoleína (E104)
Óxido de hierro negro (E172)
Laca de aluminio amarillo sunset FCF (E110)

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 diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG está envasado en blísteres de PVC/PE/PVDC transparente y rígido y aluminio. Los blísteres se acondicionan en una caja con un prospecto, una funda para el blíster y una etiqueta adhesiva de los días de la semana en cada caja.

Los comprimidos están marcados con números del 1 al 28 en el blíster. El primer comprimido está marcado con “1 Comienzo” y el último está marcado con “28”. Hay flechas entre los números del blíster que ayudan a seguir el orden de los números.

Envases con 1x(21+7), 3x(21+7) y 6x(21+7) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78334

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

Septiembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

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