

1. IME ZDRAVILA

Sibilla 2 mg/0,03 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

21 belih ali skoraj belih (*aktivnih*) filmsko obloženih tablet:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45,28 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

7 zelenih (*neaktivnih*) filmsko obloženih tablet s placebom:

Tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,26 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,003 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Aktivna tableta je bela ali skoraj bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 5,5 mm.

Na eni strani ima vtisnjeno oznako "G53", na drugi strani je brez oznake.

Tableta s placebom je zelena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm, brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Hormonska kontracepcija.
- Zdravljenje zmerno hudih aken pri ženskah, ki so se odločile za uporabo peroralnega kontraceptiva in pri katerih ustrezno lokalno zdravljenje ali peroralno zdravljenje z antibiotiki ni bilo uspešno.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Sibilla je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja pri posamezni ženski, predvsem dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Sibilla v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Odmerjanje

Jemanje zdravila Sibilla

Zdravilo Sibilla je potrebno jemati za hormonsko kontracepcijo kot tudi za zdravljenje žensk z zmerno hudimi aknami, kot je opisano v nadaljevanju. Za vzdrževanje učinkovitosti kontracepcije glejte nasvete v poglavju »Ravnanje v primeru izpuščenih tablet«.

Vzeti je treba po eno tableto na dan 28 dni zapored. Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Vsako naslednjo škatlico je treba začeti uporabljati po zadnji tableti iz prejšnje škatlice. Odtegnitvena krvavitev se po navadi pojavi 2. ali 3. dan po začetku jemanja tablet placeba in lahko traja še po začetku uporabe naslednje škatlice.

Do očitnega izboljšanja aken običajno pride po treh mesecih. O nadaljnjem izboljšanju so poročali po 6 mesecih. 3 - 6 mesecev po začetku zdravljenja in nato ponovno v rednih časovnih presledkih je treba oceniti, če ženska potrebuje nadaljnje zdravljenje.

Začetek jemanja zdravila Sibilla

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu):

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan svojega naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

Prehod z drugega kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK):

Jemanje tablet naj se po možnosti začne na dan po zadnji aktivni tableti (tj. zadnji tableti, ki vsebuje učinkovine) prej uporabljenega kombiniranega hormonskega kontraceptiva, a najpozneje na dan po običajnem presledku brez tablet ali s tabletami placeba prej uporabljanega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Prehod z nožničnega obročka ali transdermalnega obliža:

Jemanje zdravila Sibilla naj se po možnosti začne na dan odstranitve zadnjega obročka ali obliža enega cikla, najpozneje pa na dan, ko bi bila potrebna naslednja namestitvev.

Prehod z zaščite, ki vsebuje le progestogen (mini tabletk, injekcije, vsadki) ali intrauterini sistem (IUS), ki sprošča progestogen:

V primeru predhodnega jemanja mini tabletk je prehod možen na kateri koli dan (prehod z vsadka ali IUS je treba opraviti na dan odstranitve, prehod z injekcij pa mora biti v času, ko bi bila potrebna naslednja injekcija). V vsakem primeru je v prvih 7 dneh jemanja tablet potrebna dodatna uporaba pregradne kontracepcijske metode.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti:

Jemanje zdravila Sibilla se lahko začne takoj. V tem primeru dodatni kontracepcijski ukrepi niso potrebni.

Po porodu ali po splavu v drugem trimesečju nosečnosti:

Ženski je treba svetovati, naj začne zdravilo jemati 21. do 28. dan po porodu ali po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če ga začne jemati pozneje, naj prvih 7 dni dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če pa je že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost ali pa mora počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če ženska pozabi vzeti zelene tablete iz pretisnega omota, to ni pomembno, ker so to tablete s placebom. Vendar pa mora v takšnem primeru izpuščeno tableto oz. izpuščene tablete zavreči, da ne bi nehote podaljšala obdobja tablet s placebom. *Naslednji nasveti veljajo le v primeru, da ženska pozabi vzeti aktivne, bele tablete:*

Če je zamujen vnos opažen **v 12 urah** po običajnem času jemanja, je treba nemudoma vzeti tableto. Vse naslednje tablete je treba jemati ob običajnem času. Kontracepcijska zaščita se v tem primeru ne zmanjša.

Če je zamuda vnosa presežena za **več kot 12 ur**, kontracepcijska zaščita ni več v celoti zagotovljena. Potrebno je upoštevati naslednji dve osnovni pravili v primeru zamujenih tablet:

1. Jemanja tablet se nikdar ne sme prekiniti za več kot 7 dni.
2. Za ustrezno kontracepcijsko zaščito, t.j. zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-jajčniki, je potrebnih 7 dni neprekinjenega jemanja tablet.

Glede na to je mogoče v vsakdanji praksi svetovati naslednje:

1. teden

Zadnjo zamujeno tableto je potrebno vzeti čim prej, četudi to pomeni vzeti dve tableti hkrati. Nato je jemanje naslednjih tablet kot običajno. Poleg tega je treba naslednjih 7 dni uporabljati neko pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondome. Če je ženska v zadnjih 7 dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Kolikor več tablet pozabi vzeti in kolikor bližje so izpuščene tablete rednemu obdobju tablet s placebom, toliko večja je možnost za nosečnost.

2. teden

Zadnjo zamujeno tableto je potrebno vzeti čim prej, četudi to pomeni vzeti dve tableti hkrati. Nato je jemanje naslednjih tablet kot običajno. Če je bilo jemanje tablet v 7 dneh pred prvo izpuščeno tableto pravilno, ni treba uporabiti dodatnih kontracepcijskih ukrepov. V nasprotnem primeru ali pa če je bila izpuščena več kot 1 tableta, se za 7 dni priporoča dodatna zaščita.

3. teden

Zaradi prihajajočega 7-dnevnega obdobja tablet s placebom, popolna kontracepcijska zaščita ni več zagotovljena. Toda s prilagoditvijo urnika jemanja je še vedno mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite.

Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti zato dodatna kontracepcijska zaščita ni potrebna, če je bilo jemanje vseh tablet v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno tableto pravilno. Če ni tako, mora ženska upoštevati prvo od teh dveh možnosti in mora poleg tega v naslednjih 7 dneh uporabljati še dodatno zaščito.

1. Ženska mora zadnjo izpuščeno tableto vzeti čim prej, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nadaljnje tablete je potem potrebno jemati ob običajnem času, dokler niso porabljene vse aktivne tablete. Sedem zelenih tablet s placebom mora zavreči. Takoj mora začeti uporabljati naslednji pretisni omot. Malo verjetno je, da bi imela odtegnitveno krvavitev, preden porabi aktivne tablete iz druge škatlice, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski je mogoče tudi svetovati, naj neha jemati aktivne tablete iz načetega pretisnega omota. V tem primeru mora potem do 7 dni jemati zelene tablete s placebom, vključno z dnevi, ko je izpustila tablete, in nato nadaljevati z naslednjim pretisnim omotom.

V primeru izpuščenih tablet in brez odtegnitvene krvavitve v naslednjem obdobju jemanja tablet s placebom je treba upoštevati možnost, da je ženska zanosila.

Nasvet v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj je absorpcija učinkovin lahko nepopolna in uporabiti je treba dodatne kontracepcijske ukrepe. V primeru bruhanja v 3. do 4. urah po zaužitju aktivne tablete je potrebno čim prej vzeti dodatno aktivno tableto. Če je minilo že več kot 12 ur, je treba upoštevati nasvet za primer izpuščenih tablet, kot je navedeno v poglavju 4.2. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega urnika jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto/dodatne tablete iz drugega pretisnega omota.

Odložitev odtegnitvene krvavitve

Za odložitev menstruacije naj ženska nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom zdravila Sibilla, ne da bi jemala tablete s placebom iz trenutno uporabljane škatlice. Podaljšanje lahko vzdrži, kolikor dolgo želi, dokler niso porabljene vse aktivne tablete iz druge škatlice. Med podaljšanjem se lahko pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži. Zdravilo Sibilla začne ženska potem znova redno jemati po običajnem 7-dnevnem obdobju tablet s placebom.

Če želi ženska premakniti menstruacijo na drug dan v tednu, kot jo ima ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje tablet s placebom za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in bo imela vmesno krvavitve ali krvave madeže med uporabo naslednje škatlice (enako kot pri odložitvi menstruacije).

Posebne skupine bolnic

Pediatrična populacija

Zdravilo Sibilla je indicirano samo za zdravljenje po menarhi.

Starejše bolnice

Ne pride v poštev. Zdravilo Sibilla ni indicirano za zdravljenje po menopavzi.

Okvara jeter

Zdravilo Sibilla je kontraindicirano pri bolnicah s hudimi jetrnimi boleznimi (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Zdravilo Sibilla ni bilo preskušeno pri bolnicah z zmanjšano funkcijo ledvic. Dostopni podatki ne kažejo na spremembo zdravljenja v tej populaciji bolnic.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) se ne sme uporabljati pri nobeni od spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med jemanjem kombiniranega hormonskega kontraceptiva, je treba z jemanjem takoj prenehati.

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju

- huda hipertenzija
- huda dislipoproteinemija
- pankreatitis ali anamneza le tega, če je v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo
- prisotnosti ali anamneze hude bolezni jeter, če se izvidi delovanja jeter še niso normalizirali;
- prisotnosti ali anamneze (benignih ali malignih) tumorjev jeter
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično nepojasnjene krvavitve iz nožnice
- preobčutljivosti za učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Sibilla je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Sibilla pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Sibilla prekiniti.

V primeru suma ali potrjene tromboze, je potrebno prekiniti uporabo kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarinov), je treba začeti z ustrezno alternativno kontracepcijo.

Bolezni ožilja

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestim ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri ostalih zdravilih, kot je zdravilo Sibilla, je lahko tveganje do 1,6-krat višje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume:**

- **tveganje za VTE, povezano z zdravilom Sibilla,**
- **kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja, in**
- **da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

V epidemioloških študijah pri ženskah, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive (< 50 mikrogramov etinilestradiola), je bilo ugotovljeno, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 do 12 od 10.000 žensk.

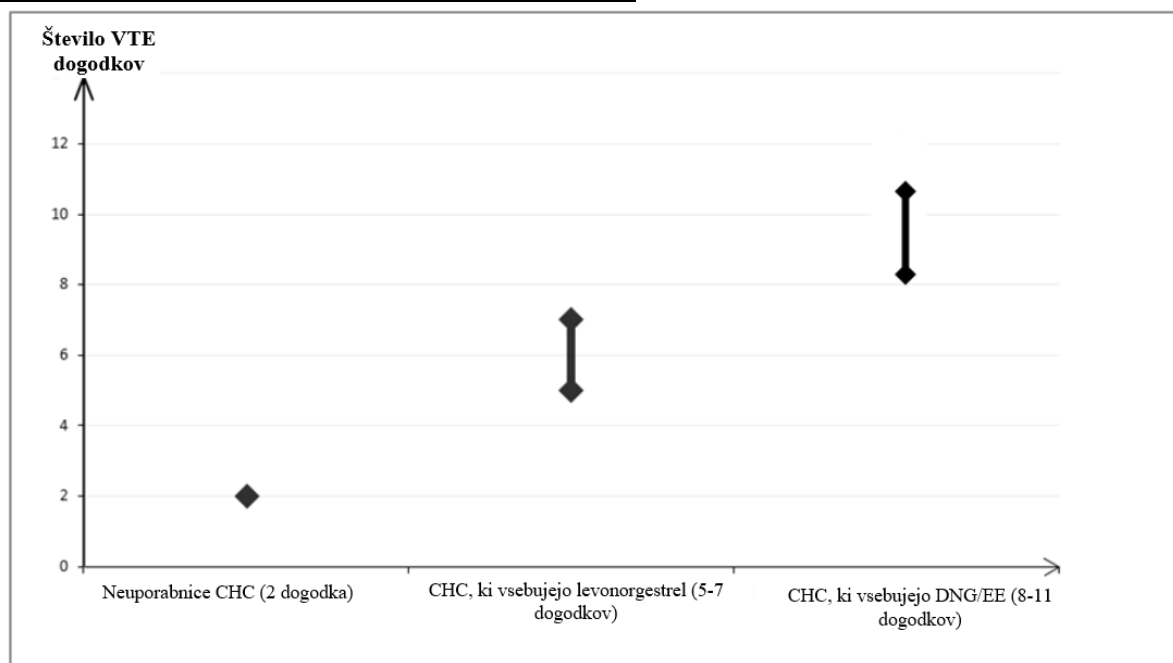
Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

¹ Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Ocenjuje se², da se bo v enem letu VTE pojavila pri 8 do 11 žensk od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo dienogest in etinilestradiol. To število VTE na leto je manjše kot pričakovano število med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Število VTE dogodkov na 10.000 žensk v enem letu



Zelo redko so poročali, da se je tromboza pojavila pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov v drugih krvnih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, renalnih ali retinalnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Sibilla je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se tveganje lahko poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob

² Podatki iz meta-analize ocenjujejo, da je tveganje za VTE pri uporabnicah dienogesta in EE nekoliko večje v primerjavi z uporabnicami kombiniranih hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel (razmerje ogroženosti 1,57 s tveganjem od 1,07 do 2,30).

	prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Sibilla ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede plodnosti, nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sapa ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Sibilla je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Tumorji

Nekatere epidemiološke študije so pri ženskah, ki so dolgo časa uporabljale kombinirani peroralni kontraceptiv, pokazale večje tveganje za raka materničnega vratu. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati vplivom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, npr. humanemu papilomavirusu (HPV), so še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala nekoliko večje relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv. Povečano tveganje se vrne na raven tveganja povezanega s starostjo v 10 letih po prenehanju jemanja kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število diagnoz raka dojke pri sedanjih in preteklih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj.

V redkih primerih so pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov poročali o benignih in še redkeje o malignih tumorjih jeter. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne krvavitve v trebuhu. Če se uporabnici kombiniranega peroralnega kontraceptiva pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki krvavitve v trebuhu, je treba diferencialnodiagnostično upoštevati možnost tumorja jeter.

Maligni tumorji so lahko smrtno nevarni ali smrtni.

Druga stanja

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Ženske s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije imajo lahko med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva večje tveganje za pankreatitis.

Pri številnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov so zabeležili majhno zvišanje krvnega tlaka, a klinično pomembna zvišanja so redka. Vendar če se med uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva razvije nenehno povišan krvni tlak, mora zdravnik razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kombiniranim peroralnim kontraceptivom in o zdravljenju hipertenzije. Če so z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežene normotenzivne vrednosti, lahko ženska znova začne jemati kombinirani peroralni kontraceptiv, če je primerno. Če se med uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno zvišan krvni tlak ali pomembno zvišan krvni tlak ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba kombinirane peroralne kontraceptive opustiti.

Opisano je, da se lahko tako med nosečnostjo kot med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi ni: zlatenica in/ali srbenje, povezana s holestazo, holelitiaza, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Eksogeni estrogene lahko sprožijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

V primeru akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter je lahko potrebno prenehanje uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatski ikterus in/ali holestatski pruritus, ki se je prvič pojavil med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba ženskam s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive (<0,05 mg etinilestradiola), spremeniti režim zdravljenja. Vendar pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati, zlasti v zgodnjem obdobju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov je bilo opisano poslabšanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnostnih kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Sibilla ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Sibilla v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali ob sočasnem jemanju določenih ostalih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Neredne krvavitve

Z vsemi kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih uporabe. Zato je obravnava morebitnih nerednih krvavitev smiselna šele po obdobju prilagajanja, tj. po približno treh ciklikih.

Če krvavitve ali neredne krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in opraviti je treba ustrezne diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah je možno, da med obdobjem jemanja tablet s placebom ne dobijo odtegnitvene krvavitve. Če je ženska jemala kombinirani peroralni kontraceptiv po navodilih v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo jemanje ni potekalo po teh navodilih ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjo uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva z gotovostjo izključiti nosečnost.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 45,28 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) na aktivno filmsko obloženo tableto in 37,26 mg laktoze na filmsko obloženo tableto s placebom. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 0,003 mg barvila sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev možnih medsebojnih delovanj je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Med kliničnimi preskušanji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normalne vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3).

Zato morajo uporabnice zdravila Sibilla preiti na alternativo metodo kontracepcije (npr. kontracepcijo, ki vsebuje le progestagen ali nehormonske metode) pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil. Zdravilo Sibilla se lahko začne ponovno jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s temi kombinacijami zdravil.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv ostalih zdravil na zdravilo Sibilla

Do interakcij lahko pride z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime. To lahko povzroči povečan očistek spolnih hormonov in lahko vodi v vmesne krvavitve in/ali neučinkovitost kontracepcije.

Ukrepanje

Indukcijo encimov je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Maksimalno indukcijo encimov se običajno opazi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko traja indukcija encimov še do 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, bi morale poleg kombiniranega peroralnega kontraceptiva začasno uporabljati pregradno kontracepcijo ali drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijo je potrebno uporabljati med celotnim sočasnim jemanjem zdravila in še 28 dni po koncu njegove uporabe.

Če ženska katero od tovrstnih zdravil jemlje tudi še potem, ko porabi aktivne tablete iz trenutnega pretisnega omota kombiniranega peroralnega kontraceptiva, mora zavreči tablete s placebom in takoj začeti uporabljati naslednji pretisni omet kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah na dolgotrajnem zdravljenju z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva še ena zanesljiva, nehormonska kontracepcijska metoda.

Snovi, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), kot so:

Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topiramid, felbamat, grizeofulvin in zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Snovi s spremenljivimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov

Številni HIV / HCV proteazni inhibitorji in nenukleozidni inhibitorji reverzne transkriptaze, kot tudi njihove kombinacije lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogenov in progestinov, kadar jih uporabljamo sočasno s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi. Te spremembe so lahko v nekaterih primerih klinično pomembne.

Zato je treba ob sočasnem zdravljenju z zdravili za HIV / HCV preveriti navodila o predpisovanju za prepoznavanje morebitnih interakcij in z njimi povezana priporočila. V primeru dvoma morajo ženske med zdravljenjem s proteaznimi zaviralci ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

Snovi, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (encimski inhibitorji)

Klinični pomen možnih interakcij z inhibitorji encimov ostaja nejasen. Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo estrogena ali progestina ali obeh. Pri etorikoksibu se je izkazalo, da v odmerkih od 60 do 120 mg/dan poveča plazemsko koncentracijo etinilestradiola za 1,4- ali 1,6-krat ob hkratnem prejemanju kombiniranega peroralnega kontraceptiva s 35 mikrogrami etinilestradiola.

Učinek zdravila Sibilla na druga zdravila

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo drugih učinkovin. Zaradi tega se lahko koncentracija takšnih zdravil v plazmi in tkivih bodisi zviša (npr. ciklosporin) ali zniža (npr. lamotrigin).

Na osnovi *in vitro* podatkov je inhibicija encimov CYP z dienogestom manj verjetna, kadar se uporablja v terapevtskih odmerkih.

Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol zavira očistek CYP1A2 substratov in vodi do rahlega (npr. teofilin) ali zmernega (npr. tizanidin) povečanja koncentracij v plazmi.

Ostale oblike interakcij

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, kot tudi na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežečega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov ter parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Sibilla ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Sibilla zanosi, je treba z jemanjem tega zdravila takoj prenehati. Obsežne epidemiološke študije niso odkrile niti večjega tveganja za prirojene hibe pri otrocih žensk, ki so pred nosečnostjo uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, niti teratogenosti, če so ženske med nosečnostjo nevede uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij pri živalih, nezaželenih hormonskih učinkov aktivnih snovi ni mogoče izključiti. Vpliv na človeka ni znan, a splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi med nosečnostjo niso prinesle dokazov o dejanskem pojavljanju neželenih učinkov pri človeku.

Pri ponovni uvedbi zdravila Sibilla je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na laktacijo, ker lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materinem mleku izloča majhna količina kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Ta količina lahko vpliva na otroka. Zato se zdravila Sibilla ne sme uporabljati pred popolno odstavitvijo otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije za oceno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov niso opazili nobenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev .

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah (n = 4.942) pri uporabi 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola za peroralno kontracepcijo ter za zdravljenje žensk z zmerno hudimi aknami, ki so brez kontraindikacij za peroralne kontraceptive in po neuspešnem primernem lokalnem zdravljenju, je povzeta v spodnji tabeli. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot »pogosti« (≥ 1/100 do <1/10), »občasni« (≥ 1/1.000 do < 1/100) in »redki« (≥ 1/10.000 do < 1/1.000). Dodatni neželeni učinki, ki so bili opaženi v post-marketinških raziskavah in katerih pogostnosti ni bilo mogoče oceniti, so navedeni pod »neznana«.

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginitis / vulvovaginitis, vaginalna kandidoza ali vulvovaginalne glivične okužbe	salpingo-ooforitis, okužbe sečil, cistitis, mastitis, cervicitis, glivične okužbe, kandidoza, herpes na ustnici, influenza, bronhitis, sinuzitis, okužbe zgornjega respiratornega trakta, virusne okužbe	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe			leiomiomi maternice, lipom dojke	

(vključno s cistami in polipi)				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema
Bolezni endokrinega sistema			virilizem	
Presnovne in prehranske motnje		povečanje apetita	anoreksija	
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje	depresija, duševne motnje, nespečnost, motnje spanja, agresivnost	spremembe razpoloženja, zmanjšan libido, povečan libido
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, migrena	ishemična kap, cerebrovaskularne motnje, distonija	
Očesne bolezni			suhe oči, razdražene oči, oscilopsija, poslabšanje vida	intoleranca za kontaktne leče
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			nenadna izguba sluha, tinitus, vrtoglavica, poslabšanje sluha	
Srčne bolezni			kardiovaskularne motnje, tahikardija ³	
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija	venska trombembolija, arterijska tromboembolija, pljučna embolija, tromboflebitis, diastolična hipertenzija, ortostatska disregulacija, vročinski oblivi, krčne žile, težave z venami, bolečine v venah	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			astma, hiperventilacija	
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu ⁴ , slabost, bruhanje, driska	gastritis, enteritis, dispepsija	

³ vključno s pospešenim srčnim utripom

Bolezni kože in podkožja		akne, alopecija, kožni izpuščaji ⁵ , srbenje ⁶	alergični dermatitis, atopični dermatitis / nevrodermitis, ekcem, psoriaza, hiperhidroza, kloazma, nenormalnosti pigmentacije/ hiper-pigmentacije, seboreja, prhljaj, hirsutizem, kožne spremembe, kožne reakcije, pomarančna koža (celulit), pajkasto znamenje	urtikarija, nodozni eritem, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v hrbtu, mišično-skeletne motnje, mialgija, bolečine v okončinah	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah ⁷	neredne odtegnitvene krvavitve ⁸ , vmesne krvavitve ⁹ , povečanje dojk ¹⁰ , edem dojke, dismenoreja, vaginalni izloček, ciste na jajčnikih, bolečine v medenici	cervikalne displazije, ciste materničnih adneksov, bolečine materničnih adneksov, ciste v dojkah, fibrocistična mastopatija, disparevnija, galaktoreja, motnje menstruacije	izcedek iz dojk
Prirojene in dedne genetske okvare			manifestacija nadštevilnih dojk	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost ¹¹	bolečina v prsih, periferni edem, gripi podobna bolezen, vnetje, pireksija, razdražljivost	zastajanje tekočine
Preiskave		povečanje telesne mase	povišanje trigliceridov v krvi, hiperholesterolemija, hujšanje, nihanje telesne teže	

⁴ vključno z bolečino v zgornjem in spodnjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, napihnjenost

⁵ vključno z makularnim eksantemom

⁶ vključno z generaliziranim pruritusom

⁷ vključno z nelagodnim občutkom v dojki in občutljivostjo dojke

⁸ vključno z menoragija, hipomenorejo, oligomenorejo in amenorejo

⁹ sestavljena iz vaginalnih krvavitev in metroragije

¹⁰ vključno z otekanjem dojk/otekanjem

¹¹ vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem

Z namenom opisa posameznih neželenih učinkov je uporabljen najprimernejši MedDRA izraz (različica 12.0). Sinonimi ali povezana stanja niso navedena, a jih je potrebno upoštevati.

Opis izbranih neželenih učinkov

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, in so opisani v poglavju 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi":

Tumorji

- Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med uporabnicami kombiniranih peroralnih kontraceptivov rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Vzročna povezava z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni znana.
- Tumorji jeter
- Karcinom materničnega vratu.

Druga stanja

- Ženske s hipertrigliceridemijo (povečano tveganje za pankreatitis med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov)
- Hipertenzija
- Pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni prepričljivo dokazana: holestatski ikterus, nastanek žolčnih kamnov, porfirije, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, izguba sluha v povezavi z otosklerozo
- Eksogeni estrogeni lahko sprožijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema
- Disfunkcija jeter
- Sprememba tolerance za glukozo ali vpliv na periferno inzulinsko rezistenco
- Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis
- Kloazma.

Interakcije

Vmesne krvavitve in/ali neučinkovitost kontracepcije je lahko posledica interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glej poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutna toksičnost peroralnega prevelikega odmerjanja etinilestradiola in dienogesta je zelo majhna. Če na primer otrok zaužije več tablet dienogesta 2 mg in etinilestradiola 0,03 mg hkrati, toksični simptomi zato niso verjetni. Simptomi, ki se lahko morebiti pojavijo v tem primeru, so slabost in

bruhanje, pri mladih dekletih pa rahla krvavitev iz nožnice. Na splošno posebno zdravljenje ni potrebno; če je potrebno, naj bo zdravljenje podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gestageni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA16

Vsa hormonska kontracepcijska sredstva imajo zelo nizke stopnje neučinkovitosti, če jemanje poteka v skladu z navodili. Stopnja neučinkovitosti je lahko višja, če se ne jemljejo v skladu z navodili (npr. pozabljene tabletko).

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Sibilla je bil izračunan naslednji Pearlov indeks:
Nepriprilagojen Pearlov indeks: 0,454 (zgornji 95% interval zaupanja: 0,701)
Prilagojeni Pearlov indeks: 0,182 (zgornji 95% interval zaupanja: 0,358).

Zdravilo Sibilla je antiandrogensko kombinirano zdravilo za peroralno kontracepcijo, ki vsebuje etinilestradiol in progestin dienogest.

Kontracepcijski učinek zdravila Sibilla temelji na kombinaciji različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša preprečitev ovulacije in spremembe cervikalne sluzi.

Izrazit antiandrogenski vpliv kombinacije etinilestradiol-dienogest med drugim temelji na znižanju koncentracije androgenov v serumu. V multicentrični študiji z zdravilom Sibilla je bilo pokazano pomembno izboljšanje simptomov blagih do zmernih aken kot tudi ugoden vpliv na simptome seboreje.

Dienogest je derivat 19-nortestosterona, z 10 do 30 krat nižjo *in vitro* afiniteto za progesteronske receptorje v primerjavi z drugimi sintetičnimi progestogeni. *In vivo* podatki so pri živalih pokazali močan progestogenski in antiandrogeni učinek. Dienogest *in vivo* nima pomembnih androgenih, mineralokortikoidnih ali glukokortikoidnih učinkov.

Odmerek dienogesta, ki zavre ovulacijo, je bil določen na 1 mg/dan.

Uporaba višjeodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (0,05 mg etinilestradiola) zmanjša tveganje za raka endometrija in jajčnika. Ni še potrjeno, da to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z nižjimi odmerki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Največje serumske koncentracije okoli 67 pg/ml so dosežene v 1,5 do 4 urah. Med absorpcijo in prvim prehodom jeter se etinilestradiol obsežno presnavlja, kar ima za posledico srednjo peroralno biološko uporabnost približno 44 %.

Porazdelitev

Etinilestradiol je v veliki meri, a nespecifično vezan na serumske albumin (približno 98 %) in povzroči zvišanje koncentracije spolne hormone vežočega globulina (SHBG) v serumu. Navidezni volumen porazdelitve etinilestradiola je od 2,8 do 8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol je potrjen predsystemski konjugaciji tako v črevesni sluznici kot v jetrih.

Primarno se presnavlja z aromatsko hidrosilacijo, vendar pa nastane velik nabor hidrosiliranih in metiliranih presnovkov. Ti so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukoronidi in sulfati. Očistek je približno 2,3 do 7 ml/min/kg.

Izločanje

Ravni etinilestradiola v serumu se zmanjšujejo v dveh fazah, opredeljenih z razpolovnima časoma 1 uro ter 10 do 20 ur. Etinilestradiol se ne izloča v nespremenjeni obliki. Razmerje med urinskim in biliarnim izločanjem presnovkov etinilestradiola je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno en dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Pogoji stanja dinamičnega ravnovesja so doseženi v drugi polovici terapijskega ciklusa, ko so koncentracije v serumu približno dvakrat višje v primerjavi z enkratnim odmerkom.

Dienogest

Absorpcija

Dienogest se po peroralni uporabi hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi, 51 ng/ml, doseže v 2,5 urah po enkratnem vnosu tablete. Določena je bila približno 96 % absolutna biološka uporabnost med hkratno uporabo z etinilestradiolom.

Porazdelitev

Dienogest je vezan na serumski albumin in se ne veže na SHBG ali na kortikosteroide vežeči globulin (CBG). Približno 10 % celotne serumske koncentracije zdravila je prisotne kot prosti steroid, 90 % ga je nespecifično vezanega na albumin. Z etinilestradiolom povzročeno povečanje SHBG ne vpliva na vezavo dienogesta na serumske proteine. Navidezni volumen porazdelitve dienogesta je v območju med 37 in 45 l.

Biotransformacija

Dienogest se pretežno presnavlja s hidrosilacijo in konjugacijo, s tvorbo endokrinološko večinoma neaktivnih presnovkov. Ti presnovki se zelo hitro izločijo iz plazme, tako da v človeški plazmi ni opaziti pomembnih presnovkov poleg nespremenjenega dienogesta. Celotni očistek (CL / F) je 3,6 l/h po enkratnem odmerku.

Izločanje

Serumske koncentracije dienogesta se zmanjšujejo z razpolovno dobo okoli 9 ur. Samo zanemarljive količine dienogesta se izločajo preko ledvic v nespremenjeni obliki. Po peroralni uporabi 0,1 mg na kg telesne mase, je ekskrecijsko razmerje izločanja v urinu in blatu približno 3,2. Približno 86 % odmerka se izloči v 6 dneh, pri čemer se ga večji del, to je 42 %, izloči v glavnem z urinom v prvih 24 urah.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG v plazmi ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Po dnevnem vnosu se serumske koncentracije učinkovine povečajo za 1,5-krat, stanje dinamičnega ravnovesja pa se vzpostavi po 4 dneh uporabe.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije z etinilestradiolom in dienogestom so potrdile pričakovane estrogene in progestogenske učinke.

Predklinični podatki niso pokazali posebnega tveganja na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hipromeloza tip 2910
smukec
polakrilin kalij
magnezijev stearat

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

Filmsko obložene tablete s placebom

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza tip 12
laktoza
predgelirani škrob
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
indigotin (E132)
kinolinsko rumeno (E104)
črni železov oksid (E172)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v priloženem etuiju ali v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete zdravila Sibilla 2 mg/0,03 mg so pakirane v prozornih, trdih pretisnih oмотih iz PVC/PE/PVDC//aluminija. Pretisni oмотi so pakirani v škatlo; v vsaki škatli so priloženi navodilo za uporabo, etui za shranjevanje in tedenske nalepke.

Tablete so na pretisnem omotu označene s številkami od 1 do 28. Prva tableta je označena s "Start, 1", zadnja pa je označena z "28". Puščice med številkami na pretisnem omotu uporabnici pomagajo slediti zaporedju števil.

Velikosti pakiranj:

1 × 28 filmsko obloženih tablet

3 × 28 filmsko obloženih tablet

6 × 28 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
H-1103 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01417/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 8. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 12. 2022