RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sibilla 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sibilla 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 47,66 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche o quasi bianche, rotonde, biconvesse rivestite con film, con diametro di circa 5,5 mm.
Incisione su di un lato: "G53"; sull'altro lato: senza incisione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

Trattamento dell'acne moderata dopo fallimento di terapie topiche idonee o di trattamento antibiotico orale in donne che hanno scelto di usare un contraccettivo orale.

La decisione di prescrivere Sibilla deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Sibilla e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati, COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale.

Posologia

Come prendere Sibilla
Ogni compressa deve essere presa quotidianamente per 21 giorni consecutivi. Le compresse devono essere assunte tutti i giorni alla stessa ora circa, se necessario con un poco di liquido, secondo l'ordine indicato sulla confezione del blister. L'assunzione delle compresse del blister successivo verrà iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale si verifica di solito il sanguinamento da

sospensione. Questo inizia di solito durante il secondo o terzo giorno dopo l'ultima compressa ed è possibile che non sia cessato prima che venga iniziata la successiva confezione.

Il miglioramento dell'acne generalmente ha luogo dopo almeno tre mesi di trattamento e un ulteriore miglioramento è stato segnalato dopo sei mesi di trattamento. Le donne devono essere valutate 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e poi periodicamente per stabilire la necessità di proseguire il trattamento.

Come iniziare l'assunzione di Sibilla

Nessun uso precedente di un contraccettivo ormonale (durante l'ultimo mese)
L'uso di Sibilla deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della sua mestruazione).

Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato (COC)
La donna deve iniziare ad assumere Sibilla preferibilmente il giorno dopo aver preso l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo COC precedente, ma al più tardi il giorno seguente l'usuale intervallo libero senza compresse o con placebo del suo precedente COC.

Passaggio da un anello vaginale o cerotto transdermico
La donna deve cominciare ad usare Sibilla preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi quando sarebbe dovuta avvenire la successiva applicazione.

Passaggio da un metodo contraccettivo basato unicamente sul progesterone (pillola contenente solo progesterone, iniezione, impianto o dispositivo intrauterino rilasciante progesterone (IUS))
Se precedentemente si assumeva la mini-pillola, il cambiamento può essere effettuato in un qualsiasi giorno (il passaggio da un impianto o da uno IUS deve essere fatto nel giorno stesso della rimozione e il passaggio da un contraccettivo iniettabile deve essere fatto nel giorno in cui sarebbe stata eseguita la successiva iniezione). In tutti questi casi è necessario l'uso aggiuntivo di un metodo barriera per i primi 7 giorni di assunzione di Sibilla.

Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre
La donna può iniziare la terapia immediatamente. In questo caso sono necessarie misure anticoncezionali aggiuntive.

Dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre
La donna deve essere avvisata di iniziare ad utilizzare Sibilla in un periodo compreso fra 21 e 28 giorni dopo il parto o l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Qualora inizi più tardi, la donna deve usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni. Comunque, se avesse già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'effettivo inizio dell'uso del COC oppure la paziente deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Per l'allattamento vedere il paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate
Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **inferiore alle 12 ore**, la compressa deve essere presa immediatamente. La donna deve prendere le compresse successive alla solita ora. La protezione anticoncezionale non viene ridotta.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione anticoncezionale può essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può seguire le seguenti due regole fondamentali:

- l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni;
- un'assunzione ininterrotta delle compresse pari a 7 giorni è richiesta per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamico-ipofisario-ovarico.

Di conseguenza, nella pratica giornaliera si può consigliare quanto segue:

Settimana 1
La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. In aggiunta, deve usare un metodo di barriera come il profilattico per i seguenti 7 giorni. Se c'è stato un rapporto nei precedenti 7 giorni, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Più numerose sono le compresse dimenticate e più sono vicine all'intervallo senza compressa, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2
La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. A condizione che la paziente abbia assunto le sue compresse correttamente nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non vi è alcuna necessità di utilizzare precauzioni anticoncezionali aggiuntive. Comunque, se non è questo il caso o si fosse dimenticata di più di una compressa, sarà necessario consigliarla di adottare delle precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Settimana 3
Il rischio di riduzione dell'affidabilità è considerevole a causa dell'imminente intervallo di 7 giorni senza compresse. Comunque, modificando il programma di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione anticoncezionale.
Aderendo ad una delle due opzioni seguenti, pertanto, non vi è alcun bisogno di ricorrere a precauzioni contraccettive aggiuntive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima dimenticanza la paziente abbia preso correttamente tutte le compresse. Se così non fosse, deve seguire la prima di queste due opzioni e adottare anche ulteriori precauzioni per i successivi 7 giorni.

1. La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. La successiva confezione blister deve essere iniziata non appena termina quella in uso, ovvero senza intervallo tra le due confezioni. È improbabile che la paziente abbia una mestruazione da sospensione prima del completamento della seconda confezione, tuttavia può accusare la comparsa di qualche macchia di sangue (spotting) o di sanguinamento da rottura nei giorni di assunzione delle compresse.
2. La paziente può anche interrompere l'assunzione delle compresse dell'attuale confezione blister. Deve poi avere un intervallo senza compresse fino a 7 giorni, compresi i giorni in cui si è dimenticata delle compresse, e in seguito continuare con la successiva confezione blister.

Se la paziente dimentica le compresse e successivamente non accusa sanguinamento da sospensione durante il primo intervallo senza compresse, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali
In caso di disturbi gastrointestinali, l'assorbimento delle sostanze attive può non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. Se si verifica vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa rivestita con film, una nuova compressa (sostituzione) deve essere presa il prima possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, risulta applicabile l'avvertenza riguardante le compresse dimenticate, così come descritta nella sezione 4.2. Se la donna non desidera cambiare il suo normale programma di assunzione delle compresse, deve prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione blister.

Come rimandare un sanguinamento da sospensione
Per ritardare una mestruazione la donna deve continuare con un'altra confezione blister di Sibilla evitando l'intervallo senza compresse. La durata del ritardo può venire protratta a piacere fino all'utilizzazione completa delle compresse della seconda confezione. Nel corso della durata del ritardo

la donna può accusare sanguinamento da rottura o la comparsa di spotting. La regolare assunzione di Sibilla verrà poi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana diverso dal suo attuale programma, si può consigliare alla donna di accorciare l'intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve è l'intervallo, più alta è la probabilità che non abbia un sanguinamento da sospensione ma che invece accusi sanguinamento da rottura e la comparsa di spotting durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda una mestruazione).

Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

Bambini e adolescenti
Sibilla è indicato solo dopo il menarca.

Pazienti anziani
Non pertinente. Sibilla non è indicato dopo la menopausa.

Pazienti con compromissione epatica
Sibilla è controindicato nelle donne con disturbi epatici gravi (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con danno renale
Sibilla non è stato studiato in pazienti con danno renale. I dati disponibili non implicano una modifica del trattamento in questa popolazione di pazienti.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati quando sia presente una qualsiasi delle condizioni elencate di seguito. Qualora una di queste condizioni si manifesti per la prima volta durante l'utilizzo di COC, il prodotto deve essere immediatamente sospeso.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV).
    - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
    - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S.
    - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
    - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).
    - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris).
    - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA)).
    - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).
    - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali.
    - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
        - diabete mellito con sintomi vascolari
        - ipertensione grave
        - dislipoproteinemia grave.

- Pancreatite in atto o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave.

- Grave patologia epatica in atto o in anamnesi fino a che i valori degli esami di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma;
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o in anamnesi;
- Neoplasie sostenute da steroidi sessuali accertate o sospette (es. degli organi genitali o del seno);
- Perdite ematiche vaginali prive di diagnosi;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

Sibilla è controindicato con l'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze
Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Sibilla deve essere discussa con la donna.
In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Sibilla debba essere interrotto.

Nel caso di una trombosi sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Si deve iniziare un'adeguata alternativa anticoncezionale data la teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Disturbi di circolazione

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso.
I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Altri prodotti come Sibilla possono presentare fino a 1,6 volte questo livello di rischio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda:

- **il rischio di TEV associato a Sibilla,**
- **il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio,**
- **e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane**.

Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere sotto).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6[1] svilupperanno una TEV in un anno.

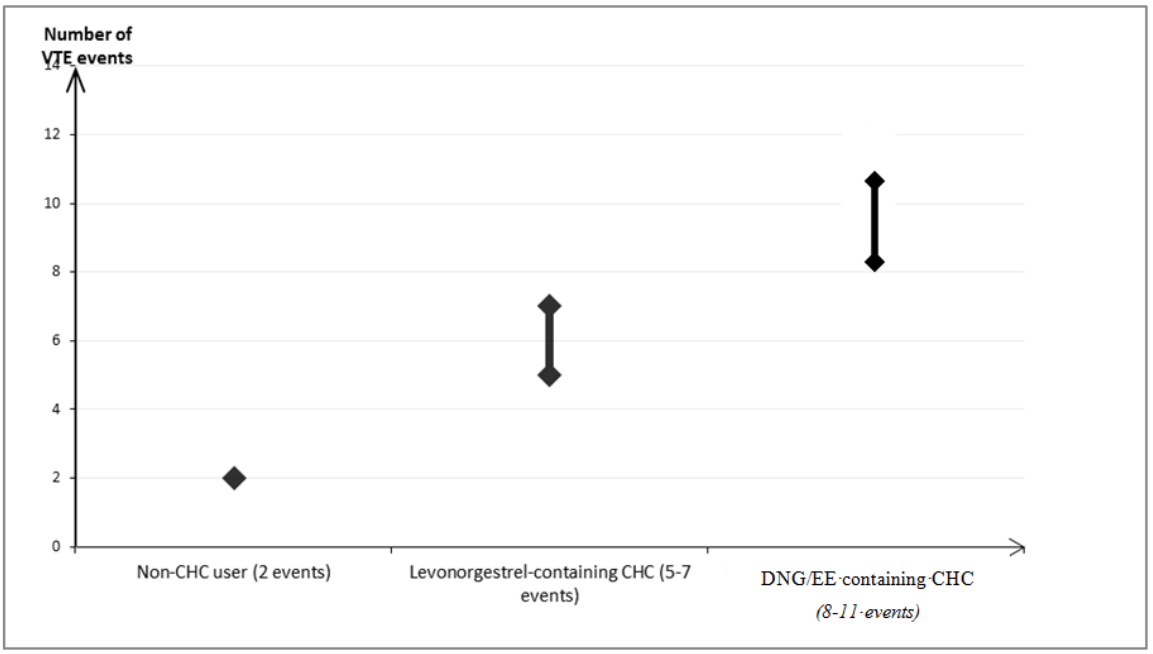
[1] Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

Si stima[2] che su 10.000 donne che usano un COC contenente dienogest e etinilestradiolo, da 8 a 11 donne svilupperanno una TEV in un anno.

Questo numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente, in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente nelle donne con fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Sibilla è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto benefici-rischi sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

[2] Dati provenienti da una meta-analisi hanno stimato che il rischio di TEV nelle utilizzatrici di Sibilla è leggermente superiore rispetto alle utilizzatrici di un COC contenente levonorgestrel (Hazard Ratio 1,57 con un rischio che va da 1,07 a 2,30)

Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore. Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della compressa (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Sibilla non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio o nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Fertilità, gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie). Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA
Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Sibilla è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	**Commento**
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m^2)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA
Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:
- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;

- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:
- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia del collo dell'utero da parte di chi utilizza da molto tempo i COC (> 5 anni), ma continua la controversia in merito a quanto questo dato possa essere riferito agli effetti confondenti del comportamento sessuale e ad altri fattori, quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha segnalato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne che normalmente usano i COC. L'aumento del rischio ritorna gradualmente al rischio correlato all'età durante il corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del COC. Dato che il carcinoma del seno è un evento raro in donne al di sotto dei 40 anni di età, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma del seno nelle utilizzatrici dei COC attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella.

In rari casi, tumori epatici benigni, ed ancora più raramente, tumori epatici maligni sono stati osservati nelle donne che utilizzano i COC. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali potenzialmente fatali. La presenza di un tumore epatico deve essere presa in considerazione nell'ambito di una diagnosi differenziale quando, in donne che assumono un COC si manifestano forte dolore nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

I tumori maligni possono essere pericolosi o fatali per la vita.

Altre patologie

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite quando utilizzano i COC.

Benché in molte donne che assumono i COC siano stati segnalati modesti incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente significativi sono rari. Tuttavia, se, durante l'uso di un COC si sviluppa pressione arteriosa alta costante, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione del COC e un trattamento dell'ipertensione. Dove lo si consideri un comportamento corretto, l'uso del con COC può essere ripreso se si possono ottenere valori pressori normali tramite la terapia anti-ipertensiva. Se, tuttavia, durante l'uso di un COC in una donna precedentemente ipertesa valori costanti di pressione alta o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento

antipertensivo, il COC deve essere sospeso.

Si è notato che le seguenti condizioni possono manifestarsi o peggiorare sia per la gravidanza che per l'uso del COC, ma le evidenze di una associazione con l'utilizzo del COC non sono conclusive: ittero e/o prurito dovuto a colestasi, colelitiasi, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gravidico, perdita dell'udito legata all'otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi di angioedema.

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del COC finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali. Una recidiva di ittero colestatico e/o di prurito colestatico che è avvenuto in precedenza nel corso di una gravidanza o durante il precedente uso di steroidi sessuali richiede la sospensione del COC.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e alla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle diabetiche che utilizzano i COC. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un COC.

È stato segnalato il peggioramento di depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di contraccettivi ormonali di associazione.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di COC.

Esami/Visite mediche
Prima di iniziare o riprendere l'uso di Sibilla si deve raccogliere una anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle contro-indicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Sibilla rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.
La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) ed altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia
L'efficacia dei COC può essere ridotta qualora, ad esempio, vengano dimenticate le compresse (vedere paragrafo 4.2), nel caso si verifichino disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) oppure quando vengono assunte determinate terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo
Con tutti i COC, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o sanguinamento da rottura), specie durante i primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di sanguinamenti irregolari ha senso solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora bisogna prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche adeguate per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tra di esse vi può essere anche il raschiamento.

È possibile che in alcune donne il sanguinamento da sospensione possa non avvenire durante l'intervallo senza compresse. Se il COC a base di una associazione è stato assunto secondo le indicazioni descritte nella sezione 4.2, una gravidanza è improbabile. Tuttavia, se il COC non è stato assunto secondo queste indicazioni prima del primo sanguinamento da sospensione mancato oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, bisogna escludere una gravidanza con certezza prima di continuare l'uso del COC.

Aumento delle ALT
Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus di epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) 5 volte oltre il limite superiore della norma (ULN) in maniera significativa più frequentemente nelle donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eccipienti
Questo medicinale contiene 47,66 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni si devono consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza.

Interazioni farmacodinamiche
L'uso concomitante con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Sibilla devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es. la contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Sibilla può essere ripreso 2 settimane dopo aver terminato il trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche
Effetti di altri medicinali su Sibilla
Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali con conseguente aumento dell'eliminazione degli ormoni sessuali e quindi sanguinamento da rottura e/o fallimento del contraccettivo.

Gestione
L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia farmacologica l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine
Le donne in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo insieme al COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del medicinale e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se la terapia farmacologica prosegue oltre la fine delle compresse della confezione del COC, la confezione successiva del COC deve essere iniziata subito dopo la precedente senza il consueto intervallo senza compressa.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica, si raccomanda un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Sostanze che aumentano l'eliminazione dei Contraccettivi Orali Combinati (riduzione dell'efficacia dei Contraccettivi Orali Combinati per induzione enzimatica) ad esempio:
Barbiturici, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, , e prodotti contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sull'eliminazione dei COC
Quando somministrati insieme ai *Contraccettivi Orali Combinati*, molte associazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e molti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse le associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di queste alterazioni in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, per identificare potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione dei medicinali assunti in concomitanza per l'HIV/HCV. In caso di qualsiasi dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa devono usare un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo.

Sostanze che riducono la clearance dei COC (inibitori enzimatici)
La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici non è chiara. L'uso concomitante di inibitori enzimatici forti di CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeno o di progestinico o di entrambi, è stato dimostrato che etoricoxib a dosi di 60 – 120 mg/die aumenta le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo di 1,4 o 1,6 volte, se vengono assunti in concomitanza COC contenenti 35 microgrammi di etinilestradiolo.

Effetti di Sibilla su altri medicinali
I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di certi altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).
In base a studi *in vitro*, l'inibizione degli enzimi di CYP è improbabile se utilizzato alle dosi terapeutiche.

I dati clinici suggeriscono che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati di CYP1A2 e porta a un aumento lieve (ad es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) delle concentrazioni plasmatiche.

Altre forme d'interazione

Esami di laboratorio
L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui i parametri biochimici del fegato, della tiroide e della funzione renale e surrenale, così come i livelli plasmatici di proteine (con funzioni di trasporto), quali la globulina a cui si legano i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori normali di riferimento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Sibilla non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Sibilla, il medicinale deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che avevano fatto uso di un COC prima della gravidanza e neanche un effetto teratogeno quando il COC era stato assunto inavvertitamente durante la gravidanza.

Il maggior rischio di TEV nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Sibilla (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Gli studi nell'animale hanno evidenziato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi studi sugli animali, non può essere escluso un effetto ormonale indesiderato della sostanza attiva. Tuttavia, l'esperienza in generale con i COC durante la gravidanza non documenta che tali effetti indesiderati effettivamente si verifichino nell'uomo.

Allattamento
L'allattamento può essere influenzato dai COC, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti con il latte durante l'uso dei COC. Queste quantità possono avere un effetto sul bambino. Pertanto, Sibilla non deve essere usato fino al completo svezzamento del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nelle utilizzatrici di COC non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati durante l'uso di 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo per la contraccezione orale negli studi clinici (N=4.942) sono riassunti nella seguente tabella.

All'interno di ciascuno gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Le percentuali di frequenza vengono definite come "comune" (≥1/100, <1/10), "non comune" (≥1/1000, <1/100) e "raro" (≥1/10.000, <1/1000). Effetti indesiderati aggiuntivi che si sono verificati solo durante gli studi post-marketing e la cui frequenza non può essere definita sono elencati sotto la frequenza "non nota".

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Vaginite/vulvovaginite, candidosi vaginale o infezioni vulvovaginali da fungo	Salpingo-ooforite, infezione delle vie urinarie, cistite, mastite, cervicite, infezioni da fungo, candidosi, herpes orale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni delle vie aeree superiori, infezioni virali	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leiomioma uterino, lipoma della mammella	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Virilismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Depressione, disturbi mentali, insonnia, disturbi del sonno, aggressione	Modificazioni dell'umore, libido aumentata o diminuita
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, emicrania	Ictus ischemico disturbi cerebrovascolari, distonia	
Patologie dell'occhio			Occhi secchi, occhi irritati, oscillopsia, deterioramento della vista	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Perdita improvvisa dell'udito, tinnito, vertigini, deterioramento della capacità di sentire	
Patologie cardiache			Disturbi cardiovascolari, tachicardia[1]	

Patologie vascolari		Ipertensione, ipotensione	Tromboembolia venosa, tromboembolia arteriosa, embolia polmonare, tromboflebite, ipertensione diastolica, disregolazione ortostatica, vampate di calore, vene varicose, fastidio alle vene, dolore alle vene	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma, iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale[2], nausea, vomito, diarrea	Gastrite, enterite, dispepsia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia, esantema della cute[3], prurito[4]	Dermatite allergica, dermatite atopica/neurodermatite, eczema, psoriasi, iperidrosi, cloasma, alterazioni pigmentarie/iper-pigmentazione, seborrea, forfora, irsutismo, modificazioni della pelle, reazioni cutanee, pelle a buccia d'arancia, nevo a stella	Orticaria, eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mal di schiena, patologie muscoloscheletriche, mialgia, dolore alle estremità	

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario[5]	Sanguinamenti irregolari da sospensione[6], sanguinamenti da interruzione[7], aumento di volume mammario[8], edema mammario, dismenorrea, secrezione vaginale, cisti ovarica, dolore pelvico	Displasia cervicale, cisti degli annessi uterini, dolore agli annessi uterini, cisti alle mammelle, mastopatia fibrocistica, dispareunia, galattorrea, disturbi mestruali	Secrezione mammaria
Patologie congenite, familiari e genetiche			Mammella accessoria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento[9]	Dolore toracico, edema periferico, malattia simil-influenzale, infiammazione, piressia, irritabilità	Ritenzione di liquidi
Esami diagnostici		Aumento di peso	Aumento dei livelli dei trigliceridi nel sangue, ipercolesterolemia riduzione del peso, fluttuazioni del peso	

[1] inclusa velocità cardiaca accelerata
[2] incluso dolore al quadrante addominale superiore e inferiore, fastidio/gonfiore addominale.
[3] incluso esantema maculare
[4] incluso prurito generalizzato
[5] inclusi fastidio mammario e dolorabilità mammaria
[6] incluse menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea
[7] consistente in emorragia vaginale e metrorragia
[8] incluso gonfiore della mammella/gonfiore
[9] incluse astenia e indisposizione generale

Al fine di descrivere alcuni effetti indesiderati, vengono elencati i termini MedDRA più appropriati (versione 18.1). Non sono elencati i sinonimi o le condizioni correlate, ma devono comunque essere presi in considerazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in donne che usano i COC, che vengono discussi nel paragrafo 4.4:

Tumori
- La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le utilizzatrici di COC. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il rischio aggiuntivo numero è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare cancro della mammella. Il nesso di causalità con l'uso di COC non è noto.
- Tumori epatici.
- Carcinoma della cervice.

Altre condizioni
- Donne con ipertrigliceridemia (rischio aumentato di pancreatite durante l'uso di COC).
- Ipertensione.
- Insorgenza o peggioramento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso di COC non è conclusivo: ittero colestatico, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita dell'udito dovuta ad otosclerosi.
- In donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.
- Disfunzione epatica.
- Alterazione della tolleranza al glucosio o influenza sulla resistenza insulinica periferica.
- Morbo di Chron, colite ulcerosa.
- Cloasma.

Interazioni
Le interazioni tra i contraccettivi orali ed altri medicinali (induttori enzimatici) possono determinare sanguinamento da rottura e/o fallimento del contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

La tossicità orale acuta del sovradosaggio con etinilestradiolo e dienogest è molto bassa. Se, ad esempio, un bambino assume numerose compresse di Sibilla contemporaneamente, i sintomi di tossicità sono pertanto improbabili. I sintomi che possono probabilmente manifestarsi in questi casi sono: nausea e vomito e, in ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. In generale non è necessario un trattamento specifico; se necessario il trattamento deve essere di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, progestinici ed estrogeni, associazioni fisse,
codice ATC: G03AA16

Sibilla è un contraccettivo ormonale di associazione con effetto antiandrogenico contenente etinilestradiolo come estrogeno e dienogest come progestinico.

Meccanismo di azione
L'effetto contraccettivo di Sibilla è basato sull'interazione di vari fattori; i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e l'alterazione dell'endometrio.

Dienogest è un derivato del noretisterone, con un'affinità 10-30 volte più bassa per il recettore progestinico *in vitro* rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* dienogest non ha effetti androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi significativi.

In monoterapia, dienogest inibisce l'ovulazione a una dose di 1 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo (0,03 mg)

Assorbimento
L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo l'ingestione. Dopo l'assunzione del prodotto, le concentrazioni plasmatiche al picco di 67 pg/ml sono raggiunte entro 1,5-4 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un metabolismo di primo passaggio esteso e viene estensivamente metabolizzato. La biodisponibilità assoluta è di circa il 44 %.

Distribuzione
L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente legato all'albumina sierica (circa il 98%). L'etinilestradiolo induce un aumento delle concentrazioni sieriche della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione di etinilestradiolo è 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione
L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione nella mucosa enterica e nel fegato. La principale via metabolica è rappresentata dall'idrossilazione aromatica, ma il suo metabolismo produce anche un ampio spettro di metaboliti idrossilati e metilati, che si trovano in forma libera e in forma coniugata con glucuronidi e solfati. La clearance è di circa 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione
I livelli plasmatici di etinilestradiolo diminuiscono in 2 fasi, con emivite di 1 e 10-20 ore. L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata in quantità significative. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urina/bile di 2:3. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa un giorno.

Condizioni allo stato stazionario
Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo terapeutico ed i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore di circa 2.

Dienogest

Assorbimento
Dienogest viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche al picco di 51 ng/ml vengono raggiunte entro 2,5 ore. Quando viene somministrato con l'etinilestradiolo, la biodisponibilità assoluta è del 96%.

Distribuzione
Dienogest si lega alla albumina sierica e non si lega alla SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). La frazione di dienogest libero nel plasma è del 10%, mentre il 90% non si lega in maniera specifica all'albumina. Dienogest ha un volume apparente di distribuzione di 37-45 l/kg.

Biotrasformazione
Dienogest è metabolizzato principalmente tramite idrossilazione e alternativamente tramite glucoronizzazione. I suoi metaboliti sono inattivi e vengono rapidamente eliminati dal plasma; pertanto i metaboliti non possono essere rilevati in quantità significative nel plasma ad accezione del dienogest immodificato. La clearance totale dopo somministrazione di una dose singola (Cl/F) è di 3,6 l/ore.

Eliminazione
L'emivita di dienogest è di circa 9 ore. La frazione di dienogest immodificato eliminato per via renale non è significativa. Dopo una dose orale di 0,1 mg/kg, l'eliminazione con le feci e le urine ha una tasso di escrezione di circa 3,2. Dopo somministrazione orale circa l'86% viene eliminato entro 6 giorni, il 42% del quale viene eliminato entro le 24 ore, principalmente dell'urina.

Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica di dienogest non è influenzata dai livelli plasmatici di SHBG. I livelli sierici di dienogest vengono accumulati tramite un fattore di circa 1,5 e lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti di dienogest ed etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica riconosciuta.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato effetti tipici dei progestinici, quali aumento delle anomalie pre- e post-impianto, prolungamento del periodo gestazionale, aumento della mortalità perinatale nei cuccioli. La fertilità della prole veniva danneggiata dopo somministrazione di dosi elevate di dienogest durante l'ultima fase della gravidanza o l'allattamento.

Etinilestradiolo è il componente estrogeno della maggior parte dei contraccettivi ormonali di associazione. A dosi elevate ha effetti embriotossici e ha un'influenza negativa sullo sviluppo degli organi urogenitali.

Oltre ai fattori summenzionati, specifici per l'uso dei contraccettivi ormonali di associazione in generale, i risultati di studi convenzionali di tossicità non indicano particolari rischi di genotossicità e potenziale cancerogeno nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Ipromellosa di tipo 2910
Talco
Potassio poliacrilato
Magnesio stearato

Rivestimento:
Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sibilla 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister bianchi in PVC/PE/PVDC/Alluminio. I blister sono confezionati in scatole pieghevoli con il foglio illustrativo e in ciascuna scatola è incluso un astuccio.

Confezioni:
21 compresse
3x21 compresse
6x21 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040829018 - "2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040829020 - "2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 3x21 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC n. 040829032 - "2 MG/0,03 mg compresse rivestite con film" 6x21 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Settembre 2012 / 14 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2021