

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sibilla, 2 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sibilla, 2 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg dienogestu oraz 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 47,66 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 5,5 mm. Po jednej stronie wytłoczony jest napis „G53”, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna.

Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Sibilla powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Sibilla, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Sibilla

Produkt leczniczy Sibilla należy przyjmować w niżej opisany sposób zarówno we wskazaniu dotyczącym antykoncepcji, jak również w leczeniu kobiet z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu. W celu utrzymania skuteczności antykoncepcyjnej, należy stosować się do zapisów w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”.

Przez 21 kolejnych dni powinny przyjmować jedną tabletkę na dobę. Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na opakowaniu, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dnia od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Po 3-6 miesiącach leczenia, a następnie okresowo, należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Sibilla

Brak wcześniejszego braku stosowania antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu):

Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego:

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Sibilla następnego dnia po zakończeniu przerwy w przyjmowaniu tabletek lub następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy w przyjmowaniu tabletek lub następnego dnia po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Zmiana z systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Sibilla najlepiej w dniu usunięcia systemu terapeutycznego dopochwowego lub transdermalnego, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

Zmiana ze środka antykoncepcyjnego zawierającego wyłącznie progestagen (tabletki zawierająca wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen:

W przypadku wcześniejszego przyjmowania tabletki zawierającej wyłącznie progestagen zmiana może nastąpić w dowolnym dniu (zmiana z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego, musi nastąpić w dniu jego usunięcia, natomiast zmiana z wstrzyknięcia musi nastąpić w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia). W omówionych przypadkach konieczne jest stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:

Można rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Sibilla natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:

Należy poinformować kobietę, aby rozpoczęła przyjmowanie produktu leczniczego Sibilla od 21 do 28 dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Sibilla, kobieta powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni. Jeśli jednak doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Stosowanie u kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli kobieta przypomni sobie o pominięciu przyjęcia tabletki **w ciągu 12 godzin** od czasu planowego przyjęcia tabletki, należy przyjąć tabletkę natychmiast. Wszystkie kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. W tym przypadku skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie jest w pełni zapewniona. Należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami dotyczącymi pominięcia tabletek:

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednią ochronę antykoncepcyjną, tj. hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek:

1. tydzień

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

2. tydzień

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. W przeciwnym razie lub jeśli pominięto więcej niż 1 tabletkę, zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni..

3. tydzień

Ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek pełna ochrona antykoncepcyjna nie jest zapewniona. Odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym razie kobieta powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz przez 7 kolejnych dni powinna stosować jednocześnie dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z bieżącego opakowania, tj. bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek pomiędzy opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne podczas dni kiedy stosuje się tabletki.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania, po którym należy przerwać stosowanie produktu leczniczego do 7 dni, wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek. Następnie rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania.

Jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu tabletek i następnie nie wystąpiło krwawienie z odstawienia w czasie pierwszej normalnej przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka i jelit, wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite i istnieje konieczność zastosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeśli wystąpią wymioty w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia tabletki (tabletek), należy przyjąć nową (dodatkową) tabletkę najszybciej jak to możliwe. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, pacjentka powinna zastosować się do zaleceń dotyczących pominiętych tabletek, opisanych w punkcie 4.2. Jeżeli

kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania blistrowego.

Opóźnienie dnia wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania natychmiast po zakończeniu bieżącego opakowania produktu leczniczego Sibilla, bez przerwy w stosowaniu tabletek. Można kontynuować przyjmowanie tabletek przez dowolną liczbę dni, jednak nie dłużej niż do zakończenia drugiego opakowania blistrowego. W czasie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania blistrowego może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Sibilla należy wznowić po normalnym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, 7-dniowa przerwa w przyjmowaniu tabletek może zostać skrócona o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały krwawienia śródcykliczne oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Szczególne grupy pacjentek

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Sibilla jest wskazany do stosowania wyłącznie po wystąpieniu pierwszej miesiączki.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Sibilla nie jest wskazany do stosowania po okresie menopauzy.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Sibilla jest przeciwwskazany u pacjentek u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Sibilla nie był badany u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowania leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku któregośkolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolism, VTE):
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE):

- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - Ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - Ciężka dyslipoproteinemia.
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicydemią
- Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- Guzy wątroby stwierdzone obecnie lub w wywiadzie (łagodne lub złośliwe);
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi);
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Produkt leczniczy Sibilla jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir lub z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Sibilla.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Sibilla.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zakrzepicy, należy odstawić złożony hormonalny środek antykoncepcyjny. Z uwagi na teratogenność związaną z leczeniem przeciwzakrzepowym (pochodne kumaryny), należy rozpocząć stosowanie właściwej alternatywnej metody antykoncepcji.

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne produkty, takie jak produkt leczniczy Sibilla mogą mieć nawet 1,6-krotny poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów związanych z najniższym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona:**

- ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sibilla
- jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz,

- że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

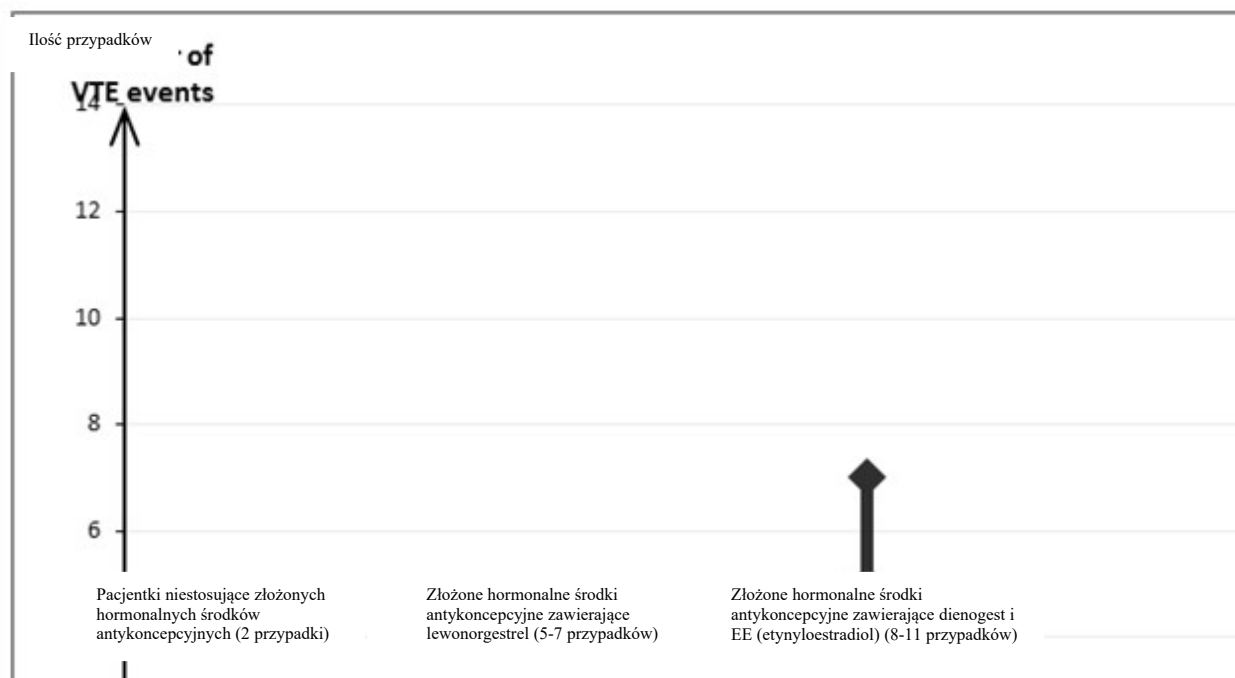
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują niskodawkowe złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się ², że u 8 do 11 kobiet na 10000 stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradol rozwinię się w ciągu jednego roku żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Ilość przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u 10000 kobiet w ciągu jednego roku



¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana

² Dane pochodzące z metaanalizy wskazują, że ryzyko ŻChZZ u kobiet stosujących dienogest i EE (etynyloestradol) jest nieznacznie wyższe w porównaniu z kobietami stosującymi złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel (współczynnik ryzyka 1,57 przy ryzyku wahającym się od 1,07 do 2,30)

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Sibilla jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Sibilla nie przetrwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współwystępującymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata.

Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
------	------------------------------------

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Sibilla jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;

- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Występowanie jednego poważnego lub wielu czynników ryzyka wystąpienia chorób żył lub tętnic może być również przeciwwskazaniem do stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy także rozważyć możliwość zastosowania leczenia przeciwwskrzepowego. Pacjentki stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne należy poinformować, że w przypadku wystąpienia objawów, które mogą wskazywać na zakrzepicę, powinny skontaktować się z lekarzem. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakrzepicy, należy odstawić złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Należy stosować inne metody antykoncepcji z powodu teratogenicznego wpływu wynikającego z terapii przeciwwskrzepowej (pochodne kumaryny).

Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w wyniku długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak ryzyko to może nie mieć bezpośredniego związku ze stosowaniem tych produktów, lecz wynikać z określonych zachowań seksualnych lub innych czynników, jak np. infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (ang. Relative Risk, RR=1,24) zachorowania na raka piersi u kobiet aktualnie przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo powraca do wartości związanej z wiekiem pacjentki w ciągu 10 lat od odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

W rzadkich przypadkach w czasie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano łagodne lub jeszcze rzadziej złośliwe guzy wątroby. W pojedynczych przypadkach guzy te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej, należy wziąć pod uwagę możliwość rozpoznania guza wątroby.

Złośliwe guzy mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Inne stany

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

U kobiet z hipertriglicydemią lub z hipertriglicydemią w wywiadzie rodzinnym może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano nieznaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, jednakże rzadko rozpoznawano istotne klinicznie podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. Jeśli u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi utrwalone nadciśnienie tętnicze, lekarz powinien rozważyć odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli jest to właściwe, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jeśli w wyniku leczenia wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy. Jeśli u pacjentek

stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, u których wcześniej występowało nadciśnienie tętnicze, wystąpi utrwalone nadciśnienie tętnicze lub, znaczące klinicznie nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, należy odstawić złożone doustne środki antykoncepcyjne.

W czasie ciąży oraz podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano występowanie lub pogorszenie następujących stanów, dla których nie dowiedziono bezspornego związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza z utratą słuchu.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Wystąpienie ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może oznaczać konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu jej funkcji do normy. W przypadku powtórnego wystąpienia żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które po raz pierwszy były obserwowane w czasie ciąży lub w czasie poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany sposobu leczenia kobiet z cukrzycą stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Kobiety z cukrzycą należy jednak dokładnie monitorować, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano nasilenie depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których w wywiadzie wystąpiła ostuda w czasie ciąży. Kobiety z tendencją do wystąpienia ostudy, powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Sibilla należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest ciężą. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Sibilla w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) oraz podczas jednoczesnego stosowania niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), szczególnie w pierwszych miesiącach przyjmowania. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzy cykle.

Jeżeli krwawienie lub nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworu lub ciąży. Może to również wymagać łyżeczkowania jamy macicy.

Możliwe jest, że u niektórych kobiet nie wystąpi krwawienie z odstawienia w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak stosowanie nie było zgodne z tymi zaleceniami przed brakiem pierwszego krwawienia z odstawienia lub jeśli krwawienie nie wystąpiło dwukrotnie, wówczas przed dalszym stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 47,66 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych w celu ustalenia potencjalnych interakcji.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Sibilla muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Sibilla można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Sibilla

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, w wyniku których . Może to powodować podwyższony klirens hormonów płciowych i może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku ochrony antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać do około 4 tygodni.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę

mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres jednoczesnego leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie którymkolwiek z tych produktów leczniczych będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych spowodowana indukcją enzymów), takie jak:

Barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz prawdopodobnie również oksykarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje różnie wpływające na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wiele skojarzeń inhibitorów proteaz HIV/HCV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń tych leków, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progesteronu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Zmiany te mogą w niektórych przypadkach mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne)

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progesteronu, lub obu tych hormonów w osoczu. Wykazano, że etorykoksyl w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 35 mikrogramów etynyloestradiolu.

Wpływ produktu leczniczego Sibilla na działanie innych produktów leczniczych

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie danych z badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, by dienogest podawany w dawkach terapeutycznych powodował hamowanie enzymów CYP.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2 i prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężeń w osoczu.

Inne rodzaje interakcji

Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń określających biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy,

nadnerczy i nerek, a także na stężenie w osoczu białek (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy; na stężenie w osoczu frakcji lipidowych/lipoproteinowych; na parametry metabolizmu węglowodanów i krzepnięcia krwi oraz na parametry fibrynolizy. Zmienione wartości na ogół pozostają w zakresie wartości prawidłowych wartości laboratoryjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Sibilla nie jest wskazany do stosowania w czasie ciąży.

W przypadku potwierdzenia ciąży w czasie stosowania produktu leczniczego Sibilla, należy go natychmiast odstawić. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego, gdy produkty złożone doustne środki antykoncepcyjne były nieumyślnie stosowane w ciąży. Nie przeprowadzono takich badań dla produktu leczniczego Sibilla.

Badania na zwierzętach wykazały występowanie działań niepożądanych podczas stosowania w ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych wyników badań na zwierzętach nie można wykluczyć niepożądanego działania hormonalnego substancji czynnych. Jednakże ogólne doświadczenie związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży nie wskazuje na występowanie działań niepożądanych u ludzi.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Sibilla należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Niewielkie dawki antykoncepcyjnych hormonów steroidowych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane do mleka kobiet podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i mogą mieć wpływ na dziecko. Dlatego też, nie należy stosować produktu leczniczego Sibilla aż do całkowitego odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942) podczas stosowania produktu leczniczego Sibilla w doustnej antykoncepcji oraz w leczeniu kobiet z trądzikiem o umiarkowanym nasileniu, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania doustnej antykoncepcji oraz po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dodatkowe działania niepożądane zidentyfikowane zostały tylko podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, dla których częstość występowania nie została oszacowana, są wymienione w kolumnie „częstość nieznana”.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy/zapalenie pochwy i sromu, kandydoza pochwy lub grzybicze zakażenia pochwy i sromu	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie cewki moczowej, zakażenia grzybicze, kandydozy, opryszczka wargowa, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnego odcinka układu oddechowego, zakażenia wirusowe	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładkokomórkowy macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylizm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększone łaknienie	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		nastrój depresyjny	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszone libido, zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, migrena	udar niedokrwienny, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia	
Zaburzenia oka			suchość oka, podrażnienie oczu, oscylopsja, pogorszenie wzroku	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, pogorszenie słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia sercowo-naczyniowe, tachykardia ²	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia	

² W tym przyspieszenie akcji serca

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		tętnicze	zakrzepowo-zatorowe, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, dyskomfort żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha ³ , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka skórna ⁴ , świąd ⁵	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw „skórki pomarańczowej”, naczyniak gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi ⁶	nieregularne krwawienia z odstawienia ⁷ , krwawienia śródcykliczne ⁸ , powiększenie piersi ⁹ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie,	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiel piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	wydzielina z piersi

³ W tym ból nadbrzusza i podbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia

⁴ W tym wysypka plamista

⁵ W tym uogólniony świąd

⁶ W tym dyskomfort i tkliwość piersi

⁷ W tym obfite krwawienie, skąpe krwawienie, rzadkie krwawienie, brak krwawienia

⁸ Składające się z krwawienia z pochwy i plamienia

⁹ W tym obrzęk piersi/obrzęk

¹⁰ W tym astenia i ogólne złe samopoczucie

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		wydzielina z pochwy, torbiele jajnika, ból miednicy		
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne			ujawnienie obecności dodatkowej piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie ¹⁰	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, choroba grypopodobna, stan zapalny, gorączka, drażliwość	zatrzymanie płynów
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmiany masy ciała	

W celu opisu konkretnego działania niepożądanego zastosowano najbardziej właściwe terminy słownika MedDRA (wersja 12.0). Nie wymieniono synonimów lub powiązanych schorzeń, lecz należy je również wziąć pod uwagę.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

Nowotwory:

- Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany.
- Nowotwory wątroby,
- Rak szyjki macicy.

Inne stany:

- Kobiety z hipertrójglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych),
- Nadciśnienie tętnicze;
- Wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczka cholestatyczna, tworzenie się kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą
- U kobiet z dziedziczną skłonnością do obrzęku naczynioruchowego egzogenne estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego
- Zaburzenia czynności wątroby
- Wpływ na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodzące zapalenie jelita grubego
- Ostuda.

Interakcje

Krwawienie z odstawienia i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (inhibitory enzymatyczne) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność ostra podawanego doustnie etynyloestradiolu w skojarzeniu z dienogestem jest bardzo mała. Dlatego jeśli na przykład dziecko przyjmie kilka tabletek produktu leczniczego Sibilla jednocześnie, wystąpienie objawów toksycznych jest mało prawdopodobne. Do objawów, które mogą wówczas wystąpić, zalicza się: nudności i wymioty oraz, u młodych dziewcząt, niewielkie krwawienie z pochwy. Leczenie specjalistyczne z reguły nie jest konieczne. W razie konieczności należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny; dawki stałe, kod ATC: G03AA16

Wszystkie hormonalne środki antykoncepcyjne charakteryzują się bardzo niskim współczynnikiem niepowodzenia metody, jeśli stosuje się je zgodnie z zaleceniami. Współczynnik niepowodzenia metody może być większy, jeśli nie są one stosowane według zaleceń (np. w przypadku pominięcia tabletki).

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sibilla oznaczono następujące wartości wskaźnika Pearl:

Nieskorygowany wskaźnik Pearl: 0,454 (górną granicę 95 % przedziału ufności: 0,701)

Skorygowany wskaźnik Pearl: 0,182 (górną granicę 95 % przedziału ufności: 0,358).

Produkt leczniczy Sibilla jest złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym o właściwościach antyandrogennych, zawierającym etynyloestradiał jako estrogen i dienogest jako progestagen.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Sibilla oparte jest na interakcji wielu czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

Silne działanie antyandrogenne skojarzonego stosowania etynyloestradiolu-dienogestu polega między innymi na obniżeniu stężenia androgenów w surowicy. W jednym wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Sibilla wykazano znaczącą poprawę objawów trądziku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz wykazywało korzystne działanie na objawy łojotoku.

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, która w porównaniu do innych syntetycznych progestagenów, w badaniach *in vitro* wykazuje 10-30 razy słabsze powinowactwo do receptora progesteronowego. Badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach pokazały, że wykazuje on znaczne działanie progesteronowe oraz antyandrogenowe. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykoidowej lub glikokortykoidowej aktywności *in vivo*.

Dienogest stosowany w monoterapii hamuje owulację w dawce 1 mg/dobę.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworu błony śluzowej macicy oraz jajnika. Kwestią do potwierdzenia pozostaje, czy złożone doustne środki antykoncepcyjne o mniejszej dawce hormonów również wykazują podobne działanie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol (0,03 mg)

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i występuje w ciągu 1,5 do 4 godzin. Podczas wchłaniania i pierwszego przejścia przez wątrobę, etynyloestradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany, co skutkuje średnią dostępnością biologiczną po podaniu doustnym wynoszącą około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu, ale niespecyficznie związany z albuminami surowicy (około 98%) i zwiększa stężenie globulin wiążących hormony steroidowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Wyznaczona względna objętość dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosiła około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzęganiu w błonie śluzowej jelita i wątrobie. Główny szlak metaboliczny etynyloestradiolu to aromatyczna hydroksylacja, ale metabolizm tego związku również skutkuje tworzeniem dużej grupy metabolitów hydroksylowanych i etylowanych, występujących w postaci wolnej, sprzężonej z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Klirens etynyloestradiolu wynosi około 2,3-7,0 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 1 godzinę i 10 do 20 godzin. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej w znacznych ilościach. Metabolity etynyloestradiolu wydalone są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 doby.

Stężenie w stanie stacjonarym

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu, kiedy stężenie etynyloestradiolu w surowicy jest około dwukrotnie większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 2,5 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki i wynosi 51 ng/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna dienogestu podanego z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony steroidowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (ang. Corticosteroid Binding Globulin, CBG). Około 10% całkowitego stężenia dienogestu w surowicy występuje w postaci

niezwiązanego steroidu, a 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie dienogestu z białkami osocza. Względna objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji oraz sprzęgania, co powoduje powstawanie w większości nieaktywnych endokrynologicznie metabolitów. Te metabolity są bardzo szybko usuwane z osocza, dlatego więc w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych metabolitów w znaczących ilościach poza niezmienionym dienogestem. Całkowity klirens po jednorazowym podaniu (Cl/F) wynosi 3,6 l/h.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu wydalana jest w postaci w niezmienionej z moczem. Po doustnym podaniu dienogestu w dawce 0,1 mg/kg mc. wydalanie z moczem i kałem zachodzi w stosunku około 3:2. Po doustnym podaniu, około 86% dawki jest wydalane w ciągu 6 dób, z czego większa część, tj. 42% jest wydalana w większości z moczem podczas pierwszych 24 godzin.

Stężenie w stanie stacjonarnym

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. Podczas stosowania raz na dobę stężenie leku w surowicy krwi zwiększa się około 1,5-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 dobach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne z zastosowaniem etynyloestradolu i dienogestu potwierdziły oczekiwane działanie estrogenowe i progestagenowe.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak należy brać pod uwagę, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromelozę typ 2910
Talk
Polakrylina potasowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Sibilla, 2 mg + 0,03 mg, pakowane są w białe blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Blistry pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjenta i etui do przechowywania blisterów.

Wielkość opakowań:

1 x 21 tabletek powlekanych

3 x 21 tabletek powlekanych

6 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20356

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.05.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO