

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos blancos (activos):

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

Comprimidos verdes (placebo):

Los comprimidos recubiertos con película no contienen principios activos.

##### **Excipientes con efecto conocido:**

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

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

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

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

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

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción oral

Tratamiento del acné moderado tras el fracaso de terapias tópicas adecuadas o tratamiento antibiótico oral en mujeres que deciden utilizar un anticonceptivo oral.

La decisión de prescribir Sibilla diario debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Sibilla diario el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

##### 4.2. Posología y forma de administración

###### Forma de administración

Vía oral

###### Posología

*Como tomar Sibilla diario*

Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Cada blíster posterior debe empezarse el día después del último comprimido del blíster anterior. Éste sangrado suele iniciarse el día 2-3 días después de haber empezado a tomar los comprimidos de placebo y puede que no haya terminado antes de haber empezado el siguiente blíster.

#### *Cómo empezar a tomar Sibilla diario*

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

#### *Sin haber utilizado previamente anticonceptivos hormonales (en el último mes):*

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

#### *Al cambiar desde otro anticonceptivo oral combinado (AOC):*

Es preferible que la mujer empiece a tomar Sibilla diario el día siguiente de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contenga principios activos) del AHC previo, y como muy tarde el día posterior al intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AHC previo.

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

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

#### *Al cambiar desde un método con progestágenos sólo (anticonceptivo oral, inyección o implante que sólo contienen progestágenos, o Sistema de liberación intrauterina – SLI— que libera progesterona):*

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

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

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

#### *Después del parto o de un aborto en el segundo-tercer trimestre:*

A las mujeres se les debe aconsejar que empiecen a tomar Sibilla diario el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empieza más tarde, la mujer también debe utilizar de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AOC actual, o la mujer debe esperar a su primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, ver la sección 4.6.

#### *Manejo en caso de que se olvide tomar algún comprimido*

Los comprimidos olvidados dentro de los últimos comprimidos verdes del blíster son comprimidos de placebo y por lo tanto no hay que tenerlos en cuenta. No obstante, deberán desecharse para evitar prolongar de forma no deseada la fase de comprimidos de placebo. Los siguientes consejos sólo se refieren a los comprimidos activos, blancos, que se hayan olvidado.

Si la mujer se retrasa **menos de 12 horas** al tomar un comprimido, el comprimido debe tomarse inmediatamente. El resto de los comprimidos los debe tomar de la forma habitual. La protección anticonceptiva no disminuye.

Si se retrasa **más de 12 horas** al tomar **cualquier comprimido**, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de que se olviden comprimidos se pueden seguir las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días.
2. La supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario exige al menos 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos

Según esto, en la práctica diaria se pueden dar los siguientes consejos:

#### *Semana 1*

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que esté embarazada. Cuantos más comprimidos haya olvidado y más cerca estén de la fase de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

#### *Semana 2*

La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no será necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si se ha olvidado más de 1 comprimido, se debe recomendar a la mujer que utilice métodos anticonceptivos adicionales durante 7 días.

#### *Semana 3*

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

Por lo tanto, si se sigue una de las dos opciones siguientes, no es necesario utilizar ningún otro método anticonceptivo, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días previos al olvido del comprimido. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos opciones y utilizar a la vez un método anticonceptivo adicional durante 7 días.

1. La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual hasta que se terminen los comprimidos activos. Los 7 comprimidos de placebo deberán desecharse. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente. No es probable que la mujer presente un sangrado por privación antes del final de los comprimidos activos del segundo blíster, pero puede presentar spotting (manchado) o sangrado intermenstrual los días que esté tomando los comprimidos.
2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos activos del blíster actual. En ese caso deberá tomar los comprimidos verdes durante 7 días, incluyendo los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y después no tiene su menstruación en el primer periodo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de que esté embarazada.

#### *Qué hacer en caso de trastornos gastrointestinales*

En caso de trastornos gastrointestinales, la absorción del principio activo puede no ser completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si aparecen vómitos 3-4 horas después de tomar un comprimido recubierto activo, debe tomarse tan pronto como sea posible un nuevo comprimido activo (de sustitución). Si han pasado más de 12 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2, si procede. Si la mujer no quiere modificar su programa normal de toma de comprimidos, debe tomar los comprimidos adicionales que necesite de otro blíster.

#### *Cómo posponer una hemorragia por privación*

Para retrasar un periodo menstrual, la mujer debe continuar con el siguiente blíster de Sibilla diario sin tomar los comprimidos de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse todo lo que se desee hasta el final de los comprimidos activos del segundo blíster. Mientras esté tomando este segundo blíster la mujer puede sufrir hemorragia intermenstrual o sangrado. La toma normal de Sibilla diario se reanudará después de la fase habitual de 7 días de placebo.

Para cambiar su menstruación a otro día de la semana distinto al de su esquema actual de toma de comprimidos, se puede aconsejar a la mujer que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo el número deseado de días. Cuanto más corto sea el descanso, mayor será el riesgo de que no presente hemorragia por privación, y de que sufra hemorragia intermenstrual y sangrado mientras toma el blíster siguiente (al igual que cuando se retrasa un periodo).

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

#### Niños y adolescentes

Sibilla diario solamente está indicado para después de la menarquía.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) no deben utilizarse en presencia de ninguna de las siguientes situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AHCs, su utilización deberá suspenderse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
  - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
  - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
  - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).

- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. Infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
  - diabetes mellitus con síntomas vasculares
  - hipertensión grave
  - dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia con hipertrigliceridemia severa
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave mientras los valores de función hepática no se han normalizado;
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

##### Advertencias

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

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Sibilla diario.

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

##### *Trastornos circulatorios*

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

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Sibilla diario con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende:**

- el riesgo de TEV con los AHC
- cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo
- y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

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

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

Datos epidemiológicos limitados sugieren que el riesgo de TEV con AHCs que contienen dienogest puede ser similar al riesgo con AHCs que contienen levonorgestrel.

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

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

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

### **Factores de riesgo de TEV**

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Sibilla diario está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

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

**Tabla: Factores de riesgo de TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

<p>Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión &gt;4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Sibilla diario.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años</p>

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

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, ver sección 4.6).

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

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

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

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

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

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

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

### **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

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

### **Factores de riesgo de TEA**

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Sibilla diario está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo de TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### **Síntomas de TEA**

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.



- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud del tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### *Tumores*

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo levemente aumentado (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando actualmente AHCs. El exceso de riesgo vuelve gradualmente al riesgo asociado a la edad durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o que tomaron recientemente anticonceptivos hormonales es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama.

Raramente, en usuarias de AHCs se ha informado de casos de tumores hepáticos benignos, y más raramente aún, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AHCs se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor grave en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

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

### *Otras situaciones*

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un riesgo aumentado de pancreatitis cuando toman AHCs.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión sanguínea de muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sin embargo, si, durante la utilización de un AHC se desarrolla una presión sanguínea elevada de forma continua, el médico debe considerar la interrupción del AHC y el tratamiento de la hipertensión. Si se considera que es adecuado, la utilización de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, el AHC debe retirarse si durante la utilización del AHC en hipertensión preexistente, si hay valores de presión sanguínea elevados de forma continua o si hay un aumento significativo de la presión sanguínea que no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AHCs, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con colestasis, colelitiasis, porfiria, lupus eritematoso

sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema.

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AHCs hasta que los marcadores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito colestásico, aparecidos previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AHCs.

Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que utilizan AHCs. No obstante, a las diabéticas se les debe observar atentamente, en especial al principio de utilizar AHCs.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante la utilización de AHCs.

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

#### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Sibilla diario, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Sibilla diario en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos olvidados (ver sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o cuando se toman ciertos medicamentos concomitantemente (ver sección 4.5).

#### Disminución del control del ciclo

Con todos los AHCs pueden aparecer sangrados irregulares (manchado –spotting– o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de utilización. Por lo tanto, sólo será importante evaluar cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir también un legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca un sangrado de retirada durante la fase de comprimidos de placebo. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que ocurra un embarazo. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes

del primer sangrado de retirada que no se ha producido, o si no se han producido dos sangrados de retirada, se debe excluir con seguridad el embarazo antes de seguir tomando el AHC.

#### Elevaciones de ALT

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio amarillo sunset FCF (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

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

#### Interacciones farmacodinámicas

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

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros medicamentos sobre Sibilla diario

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

#### Manejo

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

#### *Tratamiento de corta duración*

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

Si la administración de alguno de estos medicamentos se extiende más allá del final de los comprimidos del blister de AOC, se deben desechar los comprimidos de placebo y comenzar el nuevo envase de AOC directamente.

### *Tratamiento de larga duración*

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

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

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

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

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

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

### *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de AOC (inhibidores enzimáticos)*

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

### *Efectos de Sibilla diario sobre otros medicamentos*

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

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

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

### *Otras formas de interacción*

#### *Pruebas de laboratorio*

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y las fracciones lipídicas/de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Sibilla diario no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante la utilización de Sibilla diario, se debe retirar el medicamento inmediatamente. Estudios epidemiológicos a gran escala no han revelado ni un incremento del riesgo de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres que utilizaban AHCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AHCs se toman de forma inadvertida durante el embarazo.

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

Estudios en animales han mostrado la existencia de reacciones adversas durante el embarazo y la lactancia (ver sección 5.3). En base a los resultados de estos estudios en animales, no puede excluirse que exista algún efecto hormonal no deseado de los principios activos. No obstante, la experiencia general con AHCs durante el embarazo no proporcionó evidencia acerca de que se produzcan realmente reacciones adversas en humanos.

##### Lactancia

La lactancia puede verse afectada por los AHCs, ya que éstos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Durante la utilización de AHCs pueden excretarse en la leche pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos. Estas cantidades pueden afectar al niño. Por lo tanto, Sibilla diario no deberá utilizarse hasta acabar la lactancia.

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

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

#### 4.8. Reacciones adversas

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

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

Los rangos de frecuencia se definen como

“Frecuentes” ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

“Poco frecuentes” ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

“Raras” ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Las reacciones adversas adicionales han aparecido solamente en estudios post-comercialización con una frecuencia que no puede estimarse y se incluyen en la categoría “No conocida”.

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
-------------------------------------	------------	-----------------	-------	------------------------

Infecciones e infestaciones		vaginitis/vulvovaginitis candidiasis vaginal o infecciones fúngicas vulvovaginales	salpingo-ooforitis, infección del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas, candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones virales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			liomioma uterino, lipoma de mama	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		aumento del apetito	anorexia	
Trastornos psiquiátricos		humor depresivo	depresión, trastornos mentales, insomnio, trastornos del sueño, agresividad	cambios del estado de ánimo, disminución o aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo, migraña	accidente cerebrovascular isquémico, trastornos cerebrovasculares, distonía	
Trastornos oculares			Sequedad e irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos del oído y del laberinto			pérdida auditiva repentina, tinitus, vértigo, deterioro de la audición	
Trastornos cardiacos			trastornos cardiovasculares, taquicardia <sup>1</sup>	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión	tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, tromboflebitis, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, sofocos, varices, trastornos venosos, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			asma, hiperventilación	
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal <sup>2</sup> , náuseas, vómitos, diarrea	gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné, alopecia, exantema cutáneo <sup>3</sup> , prurito <sup>4</sup>	dermatitis alérgica, dermatitis atópica/neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, alteraciones pigmentarias/hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones cutáneas, piel de naranja, araña vascular	urticaria, eritema nudoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor de espalda, trastornos musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor mamario <sup>5</sup>	sangrados por privación irregulares <sup>6</sup> , sangrados intermenstruales, aumento del tamaño de las mamas <sup>8</sup> , edema mamario, dismenorrea, secreción vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico	displasia cervical, quiste en los anexos uterinos, dolor en los anexos uterinos, quistes en las mamas, mastopatía fibroquística, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación	secreción mamaria
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			mama supernumeraria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		cansancio <sup>9</sup>	dolor en el pecho, edema periférico, enfermedades similares a la gripe, inflamación, pirexia, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		aumento de peso	aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia, disminución de peso, fluctuación de peso.	

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

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

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

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

<sup>5</sup> incluidas las molestias en las mamas y mastalgia

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

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

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

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

Para describir ciertas reacciones adversas se indican los términos MedRA más apropiados (version 18.1).

No se enumeran los sinónimos ni las enfermedades relacionadas, pero deben también tenerse en cuenta.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

.

#### Tumores



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

- Tumores hepáticos
- Carcinoma de cérvix

#### Otras afecciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis durante el uso de AOC)
- Hipertensión
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia colestásica, formación de cálculos, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, Corea de Sydehnham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Disfunción hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o influencia en la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma

#### *Interacciones*

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de los AOC con otros medicamentos (medicamentos inductores enzimáticos) (ver sección 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

### **4.9. Sobredosis**

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* hormonas sexuales y moduladores del sistema genital: combinación fija de progestágenos y estrógenos. Código ATC: G03AA16.

Sibilla diario es un AHCs con efecto antiandrogénico que contiene etinilestradiol como estrógeno y dienogest como progestágeno.

#### Mecanismo de acción

El efecto anticonceptivo de Sibilla diario se basa en la interacción de varios factores, siendo los más importantes que se observan la inhibición de la ovulación y los cambios en el endometrio.

Dienogest es un derivado de la 19-nortestosterona que tiene una afinidad *in vitro* por el receptor de progesterona 10-30 veces menor que la de otros progestágenos sintéticos. Dienogest no tiene efecto androgénico, mineralocorticoide o glucocorticoide significativo *in vivo*.

Administrado solo, dienogest inhibe la ovulación a una dosis de 1 mg/día.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Etinilestradiol

#### Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y totalmente una vez ingerido. Tras la administración del producto se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 67 pg/ml a las 1,5-4 horas después de ingerirlo. El etinilestradiol sufre un efecto de primer paso importante metabolizándose en gran medida. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 44%.

#### Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida, aunque no de forma específica a la albúmina sérica (aproximadamente en un 98%). El etinilestradiol aumenta los niveles plasmáticos de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente del etinilestradiol es de 2,8-8,6 l/kg.

#### Metabolismo

El etinilestradiol sufre conjugación en la mucosa entérica y en el hígado. La principal vía metabólica del etinilestradiol es la hidroxilación aromática, pero su metabolismo también produce una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes en forma libre, glucuronizada y sulfatada. El aclaramiento es aproximadamente de 2,3-7 ml/min/kg.

#### Eliminación

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, con semividas de 1 y de 10-20 horas. El etinilestradiol no se excreta inalterado en una proporción significativa. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una proporción urinaria/biliar de 2:3. La semivida de la excreción de metabolitos es aproximadamente de un día.

#### Condiciones de estado estacionario

Las condiciones de estado estacionario se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan según un factor aproximadamente de 2.

### Dienogest

#### Absorción

El dienogest se absorbe rápida y totalmente tras su ingestión oral. La concentración plasmática máxima de 51 ng/ml se alcanza al cabo de 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta cuando se coadministra con etinilestradiol es del 96%.

#### Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica y no se une a SHBG ni a la globulina transportadora de corticoides (CBG). La fracción de dienogest libre en plasma es del 10%, mientras que el 90% está unido de forma no específica a albúmina. Dienogest tiene un volumen de distribución aparente de 37-45 l.

#### Metabolismo

Dienogest se metaboliza principalmente mediante hidroxilación o mediante glucuronización. Sus metabolitos son inactivos y se eliminan rápidamente del plasma; por lo tanto, los metabolitos no pueden

detectarse en cantidades significativas en plasma aparte del dienogest sin modificar. El aclaramiento total después de la administración de una sola dosis (Cl/F) es de 3,6 l/h.

### Eliminación

La semivida de dienogest es aproximadamente de 9 horas. La fracción de dienogest sin modificar eliminado a través del riñón no es significativa. Después de una dosis oral de 0,1 mg/kg, la eliminación con las heces y la orina tiene una proporción de excreción aproximadamente de 3,2. Tras la administración oral, aproximadamente el 86% se elimina al cabo de 6 días, eliminándose el 42% del total en las primeras 24 horas, predominantemente en la orina.

### Condiciones de estado estacionario

La farmacocinética de dienogest no se ve influenciada por los niveles plasmáticos de SHBG. Los niveles séricos de dienogest se acumulan según un factor aproximadamente de 1,5 y el estado estacionario se alcanza al cabo de 4 días.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En animales de laboratorio, los efectos de dienogest y etinilestradiol se limitaron a los asociados con su acción farmacológica reconocida.

Estudios de toxicidad para la reproducción han mostrado efectos típicos de los progestágenos, como aumento de las anomalías pre- y postimplantación, prolongación del periodo de gestación, y aumento de la mortalidad perinatal en cachorros. La fertilidad de las crías se vio perjudicada tras la administración de dosis elevadas de dienogest durante el final del embarazo o la lactancia.

El etinilestradiol es el componente estrogénico de la mayoría de los AHCs. A dosis elevadas tiene efectos embriotóxicos y tiene una influencia negativa sobre el desarrollo de los órganos urogenitales.

Además de los factores antes mencionados respecto a la utilización en general de los AHCs, los resultados de los estudios convencionales de toxicidad no indican riesgos especiales en cuanto a genotoxicidad y carcinogenicidad en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Comprimidos recubiertos blancos (activos)

##### *Núcleo del comprimido:*

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

##### *Recubrimiento del comprimido :*

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

#### Comprimidos recubiertos verdes (placebo)

##### *Núcleo del comprimido:*

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

*Recubrimiento del comprimido :*

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

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Sibilla diario 2 mg/0,03 mg comprimidos recubiertos con película EFG está envasado en blisters hechos de PVC/PE/PVDC transparente y duro, y aluminio. Los blisters se incluyen en estuches de cartón con un prospecto, una bolsa y una etiqueta adhesiva de los días de la semana en cada uno.

Cada blíster contiene 21 comprimidos activos recubiertos con película de color blanco (comprimidos 1-21) y 7 comprimidos inactivos recubiertos con película de color verde (22-28).

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Hungría

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

78334

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

Septiembre 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

3/8/2017

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