Sibilla 0,03 mg/2 mg 21 Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 47,66 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße oder fast weiße, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten, Durchmesser ca. 5,5 mm. Gravur auf einer Seite: „G53"; die andere Seite: ohne Gravur.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Sibilla zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Sibilla mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie ist Sibilla einzunehmen

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge, eingenommen werden. Täglich muss 1 Tablette an 21 aufeinander folgenden Tage eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 – 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Sibilla

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat):

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnisschutz vom ersten Tag der Einnahme an. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nichthormonale Methode zur Kontrazeption (Barrieremethode) angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum, Vaginalring, transdermales Pflaster):

Mit der Einnahme von Sibilla sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KHK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder dem Placebotabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KHK. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Einnahme von Sibilla vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Implantat, Injektionspräparat) oder einem Intrauterinpessar:

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpessar muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Sibilla zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon:

Es kann sofort mit der Einnahme von Sibilla begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon:

Es sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KHK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Anwendung von Sibilla in der Stillzeit:

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn die Einnahme einer Tablette weniger als 12 Stunden zu spät erfolgt, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, sollte die Tabletteneinnahme nachgeholt und die weiteren Tabletten wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahme einer Tablette um mehr als 12 Stunden zu spät erfolgt, kann der Konzeptionsschutz

herabgesetzt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die zwei folgenden Grundregeln:
– Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
– Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegen.

Woche 2

Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden.

Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Blisterpackungen sollte keine Einnahmepause liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende der zweiten Blisterpackung zu einer Entzugsblutung kommt, allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Blisterpackung, mit einer anschließenden Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich des Tages, an dem die Einnahme vergessen wurde, empfohlen werden. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme mit anschließendem Ausbleiben einer Entzugsblutung in der ersten regulären Einnahmepause sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei Erbrechen oder starkem Durchfall innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Einnahme der Filmtablette ist die Resorption möglicherweise unvollständig, und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. In solchen Fällen sollte so rasch wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergehen, ist laut Empfehlung betreffend vergessener Tabletten des Abschnittes 4.2 „Vorgehen bei vergessener Einnahme" vorzugehen. Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Sibilla fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause sollte die Einnahme von Sibilla wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema üblichen Wochentag, kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um die gewünschte Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Entzugsblutung, sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus der folgenden Blisterpackung (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Erkrankungen angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der KHK-

Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.
Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC Resistenz (einschließlich Faktor V Leiden), Antithrombin III Mangel, Protein C Mangel oder Protein S Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat;
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gut- oder bösartig);
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brust);
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult;
  bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Sibilla sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Sibilla beendet werden sollte.

Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Wegen der möglicherweise schweren Auswirkungen einer Thromboembolie (siehe Abschnitt 4.8) sollte das Bestehen von Risikofaktoren (wie z. B. Krampfadern, fortgeschrittene Thrombophlebitis und Thrombose, Herzerkrankungen, signifikantes Übergewicht, Gerinnungsstörungen) sorgfältig vor dem Beginn der Einnahme des KHK untersucht werden.
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Sibilla im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Sibilla, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde lie-

genden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).
Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.
Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

[1] Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko für eine VTE mit Dienogest haltigen KHK in Kombination mit Estradiol im Vergleich zum Risiko mit niedrig dosierten Levonorgestrel haltigen KHK ist.
Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.
VTE verlaufen in 12% der Fälle tödlich.
Epidemiologische Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KHK und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) gezeigt.
Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).
Sibilla ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma. Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Sibilla nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6 wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

– unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
– Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
– Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
– plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
– stechender Brustschmerz;
– starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
– schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit", „Husten") sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen). Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Sibilla ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
– plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
– plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
– plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
– plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
– plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
– Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
– Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des

Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Erkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Auch die Möglichkeit einer antikoagulatorischen Therapie sollte dabei in Betracht gezogen werden. KHK-Anwenderinnen sollten besonders darauf hingewiesen werden, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Im Falle einer vermuteten oder erwiesenen Thrombose muss das KHK abgesetzt werden. Aufgrund des teratogenen Potentials der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine) muss auf geeignete alternative Verhütungsmaßnahmen umgestiegen werden.

Tumorerkrankungen

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeitanwenderinnen von KHK (> 5 Jahre) über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms berichtet, aber nach wie vor wird kontrovers diskutiert, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KHK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KHK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die früher KHK eingenommen haben, im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering.

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KHK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KHK einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KHK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KHK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KHK gerechtfertigt. Wenn unter der Anwendung eines KHK bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das KHK abgesetzt werden. Gegebenenfalls kann die neuerliche Einnahme des KHK erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Über ein Auftreten oder eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KHK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KHK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Cholestase-bedingter Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KHK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KHK erforderlich.

Obwohl KHK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieplanes bei Diabetikerinnen vor, welche KHK anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KHK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KHK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung von Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KHK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Sibilla muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (sie-

he Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Sibilla im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.
Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.
Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.
Verminderte Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von KHK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Unregelmäßige Blutungen
Bei allen KHK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.
Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.
Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KHK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KHK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss vor der weiteren Anwendung des KHK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Clearance der Sexualsteroide erhöhen, können zu Duchbruchblutungen und verringerter kontrazeptiver Wirksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.5).
Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Sibilla angewendet werden, da ihre Wirkung die Plasmaspiegel der Dienogest-Ethinylestradiol-Kombination verringert und somit die klinische Wirksamkeit reduziert (siehe Abschnitt 4.5).
Dieses Arzneimittel enthält 47,66 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sibilla nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Wechselwirkungen von oralen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des oralen Kontrazeptivums führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.
Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Sibilla enthaltenen Sexualsteroide erniedrigen:
- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid;
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Felbamat), Griseofulvin, Modafinil, Johanniskraut (Hypericum perforatum). Es wurde berichtet, dass sowohl HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir), nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin, Efavirenz) als auch Kombinationen von beiden, möglicherweise den hepatischen Metabolismus beeinflussen:
- bestimmte Antibiotika (z. B. Ampicillin, Tetracyclin) bei einigen Anwenderinnen, möglicherweise durch eine Herabsetzung des enterohepatischen Kreislaufs von Estrogenen.

Frauen, die kurzzeitig (bis zu einer Woche) mit Arzneimitteln aus einer der oben genannten Arzneimittelgruppen oder mit einzelnen Wirkstoffen behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KHK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus.
Mit Rifampicin behandelte Frauen sollten zusätzlich zu dem KHK eine Barrieremethode für die Dauer der Rifampicinbehandlung und weitere 28 Tage darüber hinaus anwenden. Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahmeende der Tabletten einer Blisterpackung des KHK fortgeführt werden muss, sollte direkt, ohne die Einnahmepause, mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KHK begonnen werden.
Ist eine Langzeitbehandlung mit Wirkstoffen, die Enzyme in der Leber induzieren, erforderlich, sollte auf eine andere zuverlässige, nichthormonale Verhütungsmethode zurückgegriffen werden.
Die folgenden Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Sibilla enthaltenen Sexualsteroide erhöhen:
- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol;

– Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20%);
– Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin.

In-vitro-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P450-Enzyme nicht hemmt, so dass von dieser Seite keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind.
Orale Verhütungsmittel können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebskonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin, Diazepam und einige andere Benzodiazepine, Theophyllin, Glucocorticoide) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lorazepam und einige andere Benzodiazepine).

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des Transcortins (CBG) und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sibilla ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.
Falls während der Einnahme von Sibilla eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fanden sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KHK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KHK in der Schwangerschaft. Solche Studien wurden mit Sibilla nicht durchgeführt.
Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Sibilla während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Sibilla auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.
Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung beim Menschen ist unbekannt, allgemeine Erfahrungen mit KHK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Stillzeit

Die Laktation kann durch KHK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KHK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben. Daher sollte Sibilla nicht in der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sibilla hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu schweren Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KHK siehe Abschnitt 4.4.
Die Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen während der Anwendung von 2 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol zur hormonalen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne in klinischen Studien (n = 4.942) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jedes Häufigkeitsbereiches sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
	Vaginitis / Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
		Uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
		Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			
		allergische Reaktionen	
Endokrine Erkrankungen			
		Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
	erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen			
	depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungsveränderungen, verminderte oder erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			
		Trockenes Auge, Augenirritationen, Oszillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
		Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			
		Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie[1]	
Gefäßerkrankungen			
	Hypertonie, Hypotonie	venöse Thromboembolie, arterielle Thromoembolie, Thrombose/ Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
		Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Abdominalschmerzen[2], Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Akne Alopezie, Ausschlag[3], Pruritus[4]	Allergische Dermatitis, atropische Dermatitis / Neurodermatitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/ Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidernävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
		Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Brustschmerzen[5]	Irreguläre Entzugsblutung[6], Zwischenblutungen[7], Brustvergrößerung, Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarial-zysten, Beckenschmerzen	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			
		Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Ermüdung[9]	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Symptome, Entzündung, Fieber, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen			
	Gewichtsänderungen[10]	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie	

1 einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz
2 einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen
3 einschließlich makulares Exanthem
4 einschließlich generalisierter Pruritus
5 einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen
6 einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe
7 bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie
8 einschließlich Brustanschwellung/Schwellung
9 einschließlich Asthenie und Unwohlsein
10 einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Bei Anwenderinnen von KHK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 erläutert werden:

– Hypertonie;
– Lebertumoren;
– Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KHK-Einnahme nicht eindeutig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
– Chloasma.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von OK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist gering. Die Wahrscheinlichkeit von Vergiftungserscheinungen ist gering, selbst wenn Kinder versehentlich mehrere Filmtabletten Sibilla einnehmen.
Symptome, die möglicherweise in einem solchen Fall auftreten sind: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginale Blutungen. Im Allgemeinen besteht keine Notwendigkeit für eine besondere Behandlung. Wenn nötig, sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombination,
ATC-Code: G03AA16
Sibilla ist ein KHK mit antiandrogener Wirkung, welches das Estrogen Ethinylestradiol und das Gestagen Dienogest enthält.

Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von Sibilla beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen des Endometriums als die wichtigsten anzusehen sind.
Dienogest ist ein Norethisteronderivat mit einer, im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen, 10 – 30-mal geringeren in-vitro-Affinität zum Progesteronrezeptor. Dienogest hat in vivo keine signifikante androgene, mineralocorticoide oder glucocorticoide Wirkung.
Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/d bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol (0,03 mg)

Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5 - 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt und wird umfassend metabolisiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 44%.

Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt, aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden (etwa 98%). Ethinylestradiol induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird in der Schleimhaut des Darms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert. Dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- und Sulfat-Konjugate vorliegen. Die Clearance beträgt ca. 2,3 bis 7 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in nennenswertem Umfang in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertzeit der Metaboliten beträgt ungefähr 1 Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der 2. Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol im Vergleich zur Einzeldosis etwa 2-mal höher sind.

Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Verabreichung zusammen mit Ethinylestradiol beträgt 96%.

Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder Transcortin (CBG). Ungefähr 10% des Dienogest liegen frei im Plasma vor, während 90% unspezifisch an Albumin gebunden sind. Das Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 - 45 l.

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und ebenfalls durch Glucuronidierung abgebaut. Die Metaboliten sind inaktiv und werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma Metaboliten nicht in nennenswertem Umfang gefunden werden. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

Elimination

Die Halbwertzeit von Dienogest beträgt ca. 9 Stunden. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden

renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3,2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86% der oral applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil von 42% in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Steady-state-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel ungefähr um das 1,5-fache und erreichen nach 4 Tagen den Steady-state.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Labortieren war die Wirkung von Dienogest und Ethinylestradiol beschränkt auf die mit der pharmakologischen Wirkung verbundenen Effekte.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben die typischen Gestagenwirkungen, wie z. B. erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste, Verlängerung der Trächtigkeit und erhöhte perinatale Mortalität bei den Nachkommen. Nach hohen Dosen von Dienogest in der späten Trächtigkeit und während der Laktation, war die Fertilität der Nachkommen beeinträchtigt.

Ethinylestradiol ist die Estrogenkomponente der meisten KHK. Bei hohen Dosen zeigt es eine embryotoxische Wirkung und hat negativen Einfluss auf die Entwicklung des Urogenitaltrakts.

Abgesehen von den oben genannten Faktoren, die generell für eine Einnahme von KHK zutreffen, zeigten die Ergebnisse der konventionellen Toxizitätsuntersuchungen kein spezielles Risiko von Genotoxizität und Kanzerogenität für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose Typ 2910, Talkum, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sibilla 0,03 mg/2 mg 21 Filmtabletten sind in weiße PVC / PE / PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blisterpackungen befinden sich in einer Faltschachtel mit der Gebrauchsinformation. In jeder Faltschachtel befindet sich außerdem ein Etui zur Aufbewahrung der aktuellen Blisterpackung.

Packungsgrößen:

21 Filmtabletten, 3 x 21 Filmtabletten, 6 x 21 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

1–31497

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. September 2012

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.