ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sibilla 0,03 mg/2 mg 21 Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sibilla 0,03 mg/2 mg 21 Filmtabletten:
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

Orale Kontrazeption.

Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Dosierung
Wie ist Sibilla einzunehmen
Täglich muss 1 Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der 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.

In der Regel dauert es mindestens drei Monate, bis eine Verbesserung der Akne erkennbar wird, und

eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3 - 6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

Beginn der Einnahme von Sibilla
Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)
Mit der Einnahme von Sibilla wird am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)
Mit der Einnahme von Sibilla sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (der letzten Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder dem Placebo-Tabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOK.

Wechsel von einem Vaginalring oder transdermalen Pflaster
Mit der Einnahme von Sibilla sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Ringes oder Pflasters einer Zykluspackung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpessar (IUS)
Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung erfolgen, und die Umstellung von einem Injektionspräparat muss 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 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
Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. 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 Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme
Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauffolgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist dann nicht eingeschränkt.

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. Ist dies jedoch nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, 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 gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen, und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 - 4 Stunden nach Einnahme der Filmtablette sollte so schnell wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten 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 darauffolgenden 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 der Anwenderin 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).

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen
Kinder und Jugendliche
Sibilla ist nur nach der Menarche indiziert.

Ältere Patientinnen
Nicht zutreffend. Sibilla ist nicht nach der Menopause indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion
Sibilla ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion
Sibilla wurde nicht bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die verfügbaren Daten legen keine Änderung der Behandlung bei dieser Patientengruppe nahe.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen bei Vorliegen einer der unten angeführten Erkrankungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der KHK-Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- 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, Lupus-Antikoagulans)
  - 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

- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- 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
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Sibilla ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

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 erstmaligen 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.

Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener Thrombose sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulanzien begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulanzien (Cumarine) veranlasst werden.

Kreislauferkrankungen
Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
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. Andere Arzneimittel, wie Sibilla, können ein bis zu 1,6-fach so hohes Risiko aufweisen. 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 KHKs 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 liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrigdosierte (< 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 niedrigdosiertes levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

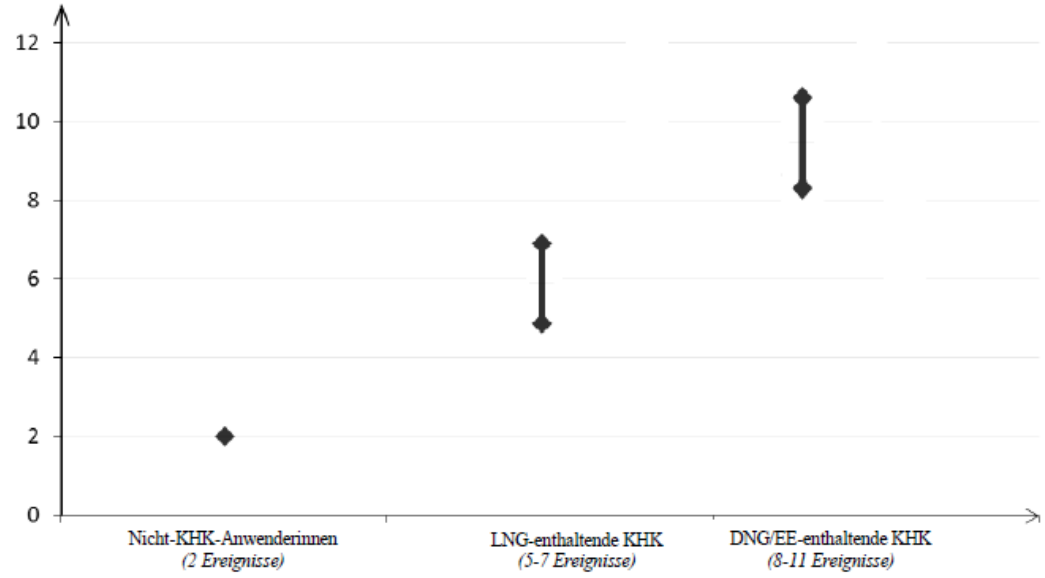
[1] Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und 11[2] von 10 000 Frauen, die ein dienogest- und ethinylestradiolhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10 000 Frauen in einem Jahr



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	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (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.

[2] Daten einer Metaanalyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Sibilla-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von levonorgestrelhaltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30).

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.	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, hämolytisch-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 „Fertilität, 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-Verhältnisses 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:
- Plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- 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

Tumorerkrankungen
In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeit-Anwenderinnen 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 auf das altersentsprechende Risiko 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 intraabdominalen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KHK einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.

Sonstige Erkrankungen
Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

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. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KHKs eine anhaltende Erhöhung des Blutdruckes entwickelt, sollte der Arzt das Absetzen des KHKs in Erwägung ziehen und den Bluthochdruck behandeln. Gegebenenfalls kann die Einnahme des KHKs wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KHKs bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KHK abgesetzt werden.

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: cholestasebedingter Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KHKs 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 cholestatischen Pruritus macht das Absetzen des KHKs erforderlich.

Obwohl KHK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz 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 (siehe 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, der Symptome einer VTE und ATE, der 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.

Verringerte Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von KHK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verringerte Zykluskontrolle
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 in 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 mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 47,66 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Deshalb müssen Sibilla-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Sibilla wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Einfluss anderer Arzneimittel auf Sibilla
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit führen.

Handhabung
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion bis zu 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem Leberenzym-induzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), wie z. B.:
Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele HIV-/HCV-Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie Kombinationen von beiden die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV-/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)
Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen. Es wurde nachgewiesen, dass Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag bei gleichzeitiger Einnahme mit einem KOK, das 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthielt, die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigen ließ.

Einfluss von Sibilla auf andere Arzneimittel
KOK können den Stoffwechsel anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Basierend auf *in-vitro*-Studien ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest bei Anwendung in therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, was zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Sibilla ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

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 während der Schwangerschaft.

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).

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage dieser Tierdaten können unerwünschte Wirkungen durch die hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit KHK während der Schwangerschaft lieferten aber keine Hinweise auf eine tatsächliche unerwünschte Wirkung beim Menschen.

Stillzeit
KHK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre

Zusammensetzung verändern 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 bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KHK beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen während der Anwendung von 2 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol zur oralen Kontrazeption in klinischen Studien (n = 4 942) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Innerhalb jedes Häufigkeitsbereiches sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ (≥ 1/100, < 1/10), „gelegentlich“ (≥ 1/1 000, < 1/100) und „selten“ (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Zusätzliche Nebenwirkungen, die nur in Postmarketing-Studien aufgetreten sind, und für die die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, sind unter „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvo-vaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektio-nen, 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	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen,	Stimmungsverände-rungen, verminderte oder erhöhte Libido

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Aggression	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, Augenirritationen, Oszillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsen-unverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie[1]	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	Venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmer-zen[2], Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag[3], Pruritus[4]	Allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/Neuro-dermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/ Hyperpigmentation, Seborrhö, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spinnennävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun-gen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der	Brustschmerzen[5]	Irreguläre	Zervikale Dysplasie,	Brustsekretion

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Entzugsblutung[6], Zwischenblutungen[7], Brustvergrößerung[8], Brustödem, Dysmenorrhö, vaginaler Ausfluss, Ovarialzysten, Beckenschmerzen	Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen	
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		Gewichtszunahme	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterinämie, Gewichtsabnahme, Gewichtsveränderung	

[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, Hypomenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö
[7] bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie
[8] einschließlich Brustanschwellung/Schwellung
[9] einschließlich Asthenie und Unwohlsein

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Termini (Version 18.1) aufgelistet worden. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

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

Tumoren
- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KHK geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt.
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom

Andere Erkrankungen
- Frauen mit Hypertriglyzeridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOK)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der

Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glucosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierenden Arzneimitteln) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

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 dem 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 sehr gering. Wenn z. B. ein Kind mehrere Sibilla-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, sowie bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Eine spezielle Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Wenn nötig, sollte eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, 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 19-Nortestosteronderivat 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 Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- und Sulfat-Konjugate vorliegen. Die Clearance beträgt ca. 2,3 – 7 ml/min/kg.

Elimination
Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 – 20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird in unveränderter Form nicht in nennenswertem Umfang ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 2 : 3 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit 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 Dienogests 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, so dass 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 Halbwertszeit 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(N)

1-31497

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. September 2012.

10. STAND DER INFORMATION

10/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig