

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sylvie 20
Sylvie 30

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sylvie 20
Jedna tabletką drażowaną zawiera 20 mikrogramów etynyloestradiolu i 75 mikrogramów gestodenu.

Sylvie 30
Jedna tabletką drażowaną zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu i 75 mikrogramów gestodenu.

Substancje pomocnicze:

laktoza jednowodna: 36,865 mg: Sylvie 20 lub 36,855 mg: Sylvie 30

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować regularnie bez pominięcia dawki: jedna tabletką dziennie o tej samej porze, przez 21 kolejnych dni, z 7-dniową przerwą pomiędzy każdym opakowaniem.

Krwawienie z odstawienia pojawia się zwykle w 2-3 dniu w okresie przerwy w stosowaniu tabletek i może nie ustąpić przed rozpoczęciem kolejnego opakowania.

Początek stosowania preparatu estradiol/gestoden - antykoncepcja hormonalna nie była stosowana w poprzednim miesiącu

Pierwszą tabletkę należy przyjąć w pierwszym dniu naturalnego cyklu (tj. pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych można rozpocząć także w 2-5 dniu naturalnego cyklu, ale w tym przypadku przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować mechaniczne metody zapobiegania ciąży.

Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego

Pierwszą tabletkę należy przyjąć: od razu następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki poprzednio stosowanego środka antykoncepcyjnego lub, najpóźniej, dzień po zakończeniu 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek, jeśli poprzedni środek antykoncepcyjny zawierał 21 tabletek, lub dzień po zakończeniu 6-dniowej przerwy, jeśli poprzedni środek antykoncepcyjny zawierał 22 tabletki, lub bez robienia przerwy, jeśli poprzednio stosowany środek antykoncepcyjny zawierał 28 tabletek.

Jeśli w ciągu 6-7 dni po zakończeniu przyjmowania poprzednich pigułek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, zanim rozpocznie się stosowanie preparatu etynyloestradiol/gestoden, należy upewnić się, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Zmiana z preparatu antykoncepcyjnego zawierającego tylko progestagen (pigulka zawierająca tylko progestagen, wstrzyknięcie, implant)

Zmiana z preparatu zawierającego tylko progestagen jest możliwa w dowolnym dniu cyklu: pierwszą tabletkę preparatu etynyloestradiol/gestoden należy przyjąć dzień po zakończeniu stosowania poprzedniej metody antykoncepcyjnej.

Zmiana z implantu jest możliwa w dniu jego usunięcia, a zmiana z formy do wstrzykiwania: w dniu następnego, zaplanowanego wstrzyknięcia. W każdym przypadku, zalecane jest stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w I trymestrze ciąży

Przyjmowanie preparatu można rozpocząć natychmiast, bez konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub po poronieniu w II trymestrze ciąży

Ponieważ bezpośredni okres po porodzie jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, w ciągu 21-28 dni po porodzie lub po poronieniu w II trymestrze ciąży nie należy rozpoczynać stosowania złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Zalecane jest stosowanie dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak stosunek płciowy miał już miejsce, to przed rozpoczęciem przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę lub też poczekać na pojawienie się pierwszej miesiączki.

Ciąża i laktacja: patrz punkt. 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli o pominiętej tabletkę pacjentka przypomni sobie **w ciągu 12 godzin** od czasu, kiedy należało ją przyjąć, to powinna ją zażyć jak najszybciej i kontynuować stosowanie tabletek tak, jak zwykle, przyjmując następną tabletkę o zwykłej porze.

Jeśli o pominiętej tabletkę pacjentka przypomni sobie **później niż 12 godzin** od czasu, kiedy należało ją przyjąć, to ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona.

W postępowaniu w przypadku pominięcia tabletek antykoncepcyjnych należy przestrzegać dwóch podstawowych zasad:

1. przyjmowania tabletek nie można przerywać na dłużej niż 7 dni
2. siedem dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek jest konieczne do uzyskania właściwego zahamowania osi podwzgórze - przysadka - jajniki

Poniżej podano stosowne rady praktyczne:

Tydzień 1:

Ostatnią pominiętą tabletkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej, nawet jeśli to oznacza zażycie dwóch tabletek w tym samym czasie. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo, przez kolejnych 7 dni, partner powinien stosować metody mechaniczne, np. prezerwatywę. Jeśli w poprzednich dniach miał miejsce stosunek płciowy, należy liczyć się z możliwością zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej było do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Tydzień 2:

Ostatnią pominiętą tabletkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej, nawet jeśli to oznacza zażycie dwóch tabletek w tym samym czasie. Nie jest konieczne stosowanie dodatkowych

zabezpieczeń antykoncepcyjnych pod warunkiem, że przez 7 poprzednich dni przed pominięciem pierwszej tabletki, pacjentka przyjmowała tabletki prawidłowo. Ale jeśli tak nie było, lub pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, partner powinien stosować metody mechaniczne, np. prezerwatywę, przez 7 dni.

Tydzień 3:

Występuje ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej z powodu zbliżającej się przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak, poprzez dostosowanie schematu przyjmowania tabletek, zmniejszona ochrona antykoncepcyjna może być wciąż zachowana. Po zastosowaniu jednej z dwóch opcji poniżej, nie trzeba stosować dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 poprzednich dni przed pominięciem pierwszej tabletki, pacjentka przyjmowała tabletki prawidłowo. Jeśli jednak tak nie było, pacjentka powinna zastosować pierwszą z dwóch poniższych opcji oraz stosować dodatkowe zabezpieczenia przez następne 7 dni.

1. Ostatnią pominiętą tabletkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej, nawet jeśli to oznacza zażycie dwóch tabletek w tym samym czasie. Kolejne tabletki należy przyjmować jak zazwyczaj. Jeżeli skończy się bieżące opakowanie, to kolejne należy rozpocząć następnego dnia, bez stosowanej zwykle przerwy pomiędzy opakowaniami. W takiej sytuacji należy oczekiwać, że krwawienie z odstawienia nie pojawi się aż do skończenia kolejnego opakowania preparatu. W dniach przyjmowania tabletek może natomiast wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Pacjentkom można także doradzić, aby zaprzestały przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Powinna zatem nastąpić przerwa w przyjmowaniu tabletek trwająca do 7 dni, włączając w to dni, kiedy tabletki zostały pominięte. Następnie należy kontynuować kolejne opakowanie.

Jeśli pacjentka pominie tabletki, a następnie w okresie normalnej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy liczyć się z możliwością zajścia w ciążę.

Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, ostra biegunka)

Wystąpienie jednocześnie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak wymioty lub ostra biegunka, w ciągu 4 godzin od przyjęcia tabletki antykoncepcyjnej, może spowodować przemijającą nieskuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, poprzez zahamowanie wchłaniania hormonów. W takich przypadkach należy postępować tak samo, jak gdyby zapomniano przyjąć tabletkę w czasie krótszym niż 12 godzin od zwykłej pory. Dodatkową tabletkę należy przyjąć z rezerwowego opakowania. Jeśli sytuacja taka powtarza się ponad kilka dni, należy zastosować dodatkowe, inne niż hormonalne metody antykoncepcji (np. prezerwatywę, środki plemnikobójcze, etc.) aż do rozpoczęcia następnego blistra.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Tętnicze procesy zakrzepowo-zatorowe występujące obecnie lub w wywiadzie (szczególnie zawał mięśnia sercowego, udar mózgu).
- Żylne procesy zakrzepowo-zatorowe występujące obecnie lub w wywiadzie (zapalenie żyły, zator płucny) z (lub) bez czynnika wyzwalającego.
- Choroby sercowo-naczyniowe: niekontrolowane nadciśnienie, dławica piersiowa, choroba zastawek serca, zaburzenia krzepnięcia krwi.
- Choroby oczu pochodzenia naczyniowego.
- Cukrzyca powikłana zmianami naczyniowymi.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu zależnego od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi).

- Obecnie lub w wywiadzie ciężkie choroby wątroby, aż do czasu uzyskania prawidłowych wyników parametrów czynnościowych wątroby. Obecnie lub w wywiadzie nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Nowotwory przysadki.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii.
- Choroby kolagenowe.
- Porfiria.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Rozpoznane skłonności do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, takie jak: oporność na aktywowane białko C (APC-r), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hyperhomocysteinemia i obecność przeciwciał przeciwfosfolipidowych.
- Migrena w wywiadzie z objawami ogniskowymi neurologicznymi.
- Obecnie lub w wywiadzie zapalenie trzustki związane z ciężką hipertriglicerydemią.
- Czynniki ryzyka zakrzepicy żył lub tętnic (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia:

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic i żył

Przed przepisaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy określić ewentualne ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic lub żył i wziąć pod uwagę przeciwwskazania lub ostrzeżenia.

W razie pojawienia się następujących objawów sugerujących wystąpienie powikłań należy przerwać leczenie: nietypowy ból głowy, zaburzenia widzenia, podwyższone ciśnienie krwi, kliniczne objawy zapalenia żył i zatorowości tętnicy płucnej.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył

Stosowanie jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zwiększa ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko to jest największe w pierwszym roku u kobiet, które kiedykolwiek stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale jest mniejsze niż ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył w czasie ciąży, które jest oceniane jako 60 przypadków na 100 000 ciąż. W ok.1-2% przypadków zaburzenia te były śmiertelne.

W kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że u kobiet stosujących doustne leki estroprogestagenowe zawierające estradiol, najczęściej w dawce 30 µg oraz gestoden, ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył jest większe niż u kobiet przyjmujących doustne leki estroprogestagenowe zawierające mniej niż 50 µg etynyloestradiolu oraz lewonorgestrel.

Dla preparatów zawierających 30 µg etynyloestradiolu w skojarzeniu z dezogestrellem lub z gestodennem, względny współczynnik ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej żył określono na 1,5 - 2,0 w porównaniu do preparatów zawierających mniej niż 50 µg etynyloestradiolu i lewonorgestrel. W tym drugim wypadku częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych żył wynosi ok. 20 przypadków na 100 000 kobiet w ciągu roku stosowania. Dla preparatów zawierających dezogestrel i gestoden częstość wynosi ok. 30 - 40 przypadków na 100 000 kobiet w ciągu roku stosowania, tj. dodatkowo 10 do 20 przypadków na 100 000 kobiet w ciągu roku stosowania.

Dane epidemiologiczne wykazują, że ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej żył w przypadku przyjmowania pigułek zawierających 20 µg etynyloestradiolu i dezogestrel lub gestoden nie jest mniejsze niż ryzyko w przypadku stosowania 30 µg etynyloestradiolu (tylko dla preparatu etynyloestradiol/gestoden 20 µg /75 µg).

Czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej żył:

- występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, z (lub) bez czynnika wyzwalającego, takiego jak: operacja chirurgiczna długotrwałe unieruchomienie, okres poporodowy:
 - w przypadku planowanej operacji, na miesiąc przed operacją należy odstawić preparat estroprogestagenowy
 - w przypadku długotrwałego unieruchomienia należy przerwać stosowanie preparatu
 - po porodzie, do czasu pierwszej miesiączki po urodzeniu dziecka, zaleca się stosowanie innej metody antykoncepcji (mechaniczna lub doustna antykoncepcja progestagenowa, w małych dawkach)
- zaawansowany wiek
- otyłość (indeks masy ciała $>30 \text{ kg/m}^2$)
- wywiad rodzinny: (tj. kiedykolwiek choroba zakrzepowo-zatorowa żył u rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). Jeśli istnieje podejrzenie dziedzicznej skłonności do zakrzepicy, przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakichkolwiek złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych, pacjentkę należy skierować do lekarza specjalisty.
- możliwe zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i żylaki. Nie ma zgody co do tego, czy żylaki i zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych powodują powstawanie lub progresję choroby zakrzepowo-zatorowej żył.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic

Dostępne dane dotyczące ryzyka zawału serca nie pozwalają wywnioskować, czy ryzyko to u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne 2-generacji jest inne niż u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne 3-generacji. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic związane z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych wzrasta wraz z wiekiem i u osób palących. Dlatego kobiety powyżej 35 roku życia, które przyjmują doustne środki antykoncepcyjne muszą absolutnie przestać palić.

Innymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic są:

- niektóre zaburzenia sercowo-naczyniowe (nadciśnienie, choroby tętnic, choroby zastawek, zaburzenia krzepnięcia krwi, cukrzyca, dyslipidemia (stanowiące przeciwwskazania), (patrz punkt. 4.3).
- wiek: ponieważ ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic wzrasta z wiekiem, dlatego dla każdej pacjentki powyżej 35 lat, należy indywidualnie określić stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego typu antykoncepcji.
- migrena
- otyłość (indeks masy ciała $>30 \text{ kg/m}^2$)
- dodatni wywiad rodzinny: (tj. choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic występująca u rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). Jeśli istnieje podejrzenie dziedzicznej skłonności, przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakichkolwiek złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych, pacjentkę należy skierować do lekarza specjalisty.

Objawy choroby zakrzepowo-zatorowej żył lub tętnic/zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub zaburzeń naczyniowo-mózgowych mogą obejmować: nietypowy ból jednej nogi i (lub) jej obrzęk, nagły silny ból w klatce piersiowej, promieniujący (lub nie) do lewego ramienia, nagła duszność, nagły kaszel, nietypowy, ciężki, przedłużający się ból głowy, nagła, częściowa lub całkowita utrata widzenia, podwójne widzenie, niewyraźna mowa lub utrata mowy, zawroty głowy, zapaść z (lub bez) napadu ogniskowego, osłabienie funkcji lub bardzo znaczne drętwienie nagle obejmujące jedną stronę lub jedną część ciała, zaburzenia ruchu, ostry brzuch. W razie podejrzenia choroby zakrzepowo-zatorowej należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne zakrzepicę stwierdzano niezwykle rzadko w innych naczyniach krwionośnych, np.: wątrobowych, krezkowych, nerkowych oraz w żyłach i tętnicach mózgu i siatkówki.

Nowotwory piersi i narządów płciowych

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że istnieje nieco podwyższone ryzyko względne (RW=1,24) zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących obecnie złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ryzyko spada stopniowo przez okres 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba zdiagnozowanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielka, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dowodzą związku przyczynowego-skutkowego.

Obserwowany wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi może być związany z wcześniejszym rozpoznawaniem raka piersi u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ze skutkami biologicznymi działania tych preparatów lub oboma tymi zjawiskami.

W kilku badaniach epidemiologicznych opisywano zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet stosujących przewlekłe (> 5 lat) złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie udało się uzyskać odpowiedzi na pytanie czy jest to wynikiem pewnych zachowań seksualnych badanych pacjentek i innych czynników, takich jak np. wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Nowotwory wątroby

W rzadkich przypadkach u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano łagodne nowotwory wątroby i rzadziej - nawet złośliwe nowotwory wątroby.

W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażającego życiu krwotoku w obrębie jamy brzusznej. W diagnostyce różnicowej, u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, gdy występują takie objawy, jak silny ból nadbrzusza, powiększenie wątroby, objawy krwawienia w obrębie jamy brzusznej - należy uwzględnić nowotwór wątroby.

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych konieczne jest przeprowadzenie pełnego wywiadu medycznego (w tym wywiadu rodzinnego) i badania lekarskiego; należy upewnić się czy pacjentka nie jest w ciąży. Badania obejmują głównie: pomiar masy ciała, ciśnienia krwi, badanie piersi, badanie narządów płciowych, wymaz z szyjki macicy i z pochwy, oznaczenie we krwi stężenia trójglicerydów, cholesterolu, glukozy. Pacjentkę należy poinstruować, żeby uważnie przeczytała ulotkę i stosowała się do podanych zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny opierać się na zaleceniach praktycznych i być dostosowane indywidualnie.

Należy zachować ostrożność u kobiet z:

- zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca bez powikłań
- hiperlipidemią (hypertrójglicydemią, hypercholesterolemią). Kobiety leczone z powodu hiperlipidemii, jeśli zdecydują się na stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, powinny być pod stałą kontrolą lekarza. Długotrwała

hypertrójglicerydemia występuje u niewielkiej liczby kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

- u pacjentek z wysokim stężeniem trójglicerydów, stosowanie preparatów zawierających estrogeny może być przyczyną (rzadko) wysokiego stężenia trójglicerydów, co może prowadzić do zapalenia trzustki
- otyłością (indeks masy ciała ≥ 30 (masa ciała/wzrost²)
- hyperprolaktynemią z (lub) bez mlekotoku
- pacjentki z następującymi chorobami (obecnie lub w wywiadzie): padaczka, migrena, otoskleroza, astma, choroby naczyniowe w rodzinie, żylaki, zakażenie wirusem *Herpes* w ciąży, kamica żółciowa, toczeń rumieniowaty układowy (SLE), niewydolność serca, nerek lub wątroby, depresja, nadciśnienie, płasawica, zespół hemolityczno-mocznicowy, cukrzyca, przewlekłe zapalenie jelita, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, żółtaczka ze świadem lub bez, porfiria - powinny mieć zapewniony ścisły nadzór medyczny, jeśli powyższe zaburzenia wystąpiły lub stan uległ pogorszeniu w czasie ciąży lub stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych
- Czasami może wystąpić ostuda (przebarwienia na skórze twarzy), zwłaszcza u kobiet z historią ostudy ciężarnych w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.
- Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia krwi, to rzadko ma to znaczenie kliniczne. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli w czasie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych istniejące wcześniej nadciśnienie lub znaczne zwiększenie ciśnienia krwi nie reaguje na leczenie przeciw nadciśnieniowe, należy zaprzestać przyjmowania tych środków. Można rozważyć wznowienie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli leczenie przeciw nadciśnieniowe będzie skuteczne.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przyjmowanie estrogenów może indukować lub zaostrzać objawy choroby.
- W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń wątroby konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu prawidłowych funkcji wątroby. W przypadku nawrotów żółtaczki cholestatycznej lub świądu związanego z cholestazą, który występował wcześniej podczas ciąży lub w czasie stosowania wcześniej hormonów steroidowych, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą powinny być dokładnie obserwowane podczas pierwszych miesięcy stosowania tych środków.
- Produkt zawiera laktozę jednowodną, dlatego pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, np. nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.
- Biegunka i (lub) wymioty mogą zmniejszyć wchłanianie hormonów zawartych w złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych (patrz punkt. 4.2)
- Należy poinformować pacjentkę, że antykoncepcja hormonalna nie chroni przed zakażeniem HIV lub innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Nieprawidłowości cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie

międzymiesiączkowe). Dlatego ocena nieregularnego krwawienia ma dopiero znaczenie po trzech cyklach.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednio regularnych cyklach miesięczkowych należy wziąć pod uwagę przyczyny nie hormonalne. Wskazana jest również diagnostyka w celu wykluczenia nowotworu lub ciąży.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w czasie planowej przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożone doustne środki antykoncepcyjne były stosowane zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży.

Jednak, jeśli nie stosowano się do zaleceń przed pierwszym brakiem krwawienia, lub gdy dwa kolejne krwawienia nie wystąpiły, zanim nastąpi kontynuacja w przyjmowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy upewnić się, czy kobieta nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z następującymi preparatami:

- induktory enzymów: leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, fenytoina, primidon, karbamazepina, okskarbazepina, topiramat, felbamat); rytonawir, ryfabutyna; ryfampicyna; gryzeofulwina: zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna z powodu zwiększonego metabolizmu wątrobowego w czasie leczenia i w czasie jednego cyklu po zakończeniu leczenia. Należy zastosować inną metodę antykoncepcji, szczególnie typu mechanicznego.
- modafinil: ryzyko zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej w czasie leczenia modafinilem i w czasie jednego cyklu po zakończeniu stosowania modafinilu z powodu jego właściwości indukujących enzymy. Należy stosować normalne dawki doustnej antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji.
- antybiotyki, takie jak ampicylina i tetracykliny: zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna preparatów doustnych z nieznanego powodu.
- lamotrygina: stężenie lamotryginy w osoczu i tkankach może być zmniejszone.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie z następującymi preparatami:

- cyklosporyna: możliwe zwiększenie stężenia we krwi cyklosporyny, zwiększenie stężenia kreatyniny i zwiększenia aktywności aminotransferaz. Mechanizm: zmniejszona eliminacja cyklosporyny przez wątrobę.
- flunaryzyna: ryzyko mlekotoku z powodu zwiększonej poprzez flunaryzynę wrażliwości gruczołów sutka na prolaktynę.
- preparaty zawierające ziele dziurawca: powodują zmniejszoną skuteczność antykoncepcyjną z powodu nasilonego metabolizmu wątrobowego w czasie leczenia i w czasie jednego cyklu po zakończeniu leczenia. Należy zastosować inną nie hormonalną metodę antykoncepcji.

Badania laboratoryjne

Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych, np. badania endokrynologiczne, badania parametrów czynności wątroby i parametrów krwi:

- zwiększenie stężenia protrombiny i czynników krzepnięcia VII, VIII, IX i X; zmniejszenie stężenia antytrombiny III, zmniejszenie stężenia białka S; zwiększenie indukowanej norepinefryną (noradrenaliną) agregacji płytek krwi.
- zwiększenie stężenia tyreoglobuliny (TGB) prowadzące do zwiększenia całkowitego stężenia frakcji krążących hormonów tarczycy - mierzone poprzez PBI (białko wiążące jod); mierzone jest stężenie całkowitej frakcji tyroksyny T4 przy użyciu chromatografii lub metody

radioimmunologicznej. Stężenie wolnej frakcji trójiodotyroniny fT3 jest zmniejszone (gdyż zwiększone jest stężenie TBG), stężenie wolnej frakcji tyroksyny fT4 nie jest zmienione.

4.6 Ciąża i laktacja

Etynyloestradiol/gestoden nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeśli w czasie przyjmowania leku dojdzie do ciąży, natychmiast należy zaprzestać jego stosowania.

Jednakże większość badań epidemiologicznych nie wykazała ani wad wrodzonych u noworodków urodzonych przez kobiety, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani wpływu teratogennego, gdy środki te były przyjmowane przez nieuwagę w czasie ciąży. Nie prowadzono takich badań z zastosowaniem etynyloestradiolu/gestodenu.

Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych badań nie można wykluczyć u ludzi działań niepożądanych spowodowanych wpływami hormonalnymi substancji aktywnych. Jednakże dotychczasowe doświadczenie ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży, nie dostarczyło dowodów na istotne działania niepożądane u ludzi.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację ponieważ mogą zmniejszyć ilość wydzielanego mleka oraz zmienić jego skład.

Dlatego nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych aż do całkowitego zaprzestania karmienia piersią. Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niewielkie ilości antykoncepcyjnych hormonów steroidowych i (lub) ich metabolity mogą wydzielać się z mlekiem. Może to oddziaływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano działania niepożądane przedstawione poniżej.

Poważne działania niepożądane, patrz punkt 4.4.

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył. Wszystkie informacje odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przedstawiono w punkcie 4.4.

Najczęściej (>10%) obserwowanymi przez pacjentki działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych III fazy oraz po wprowadzeniu leku na rynek były: ból głowy (w tym migrena) i krwawienie/plamienie.

Ocena pozostałych działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

Często: $\geq 1\%$ a $< 10\%$

Niezbyt często: $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$

Rzadko: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$

Bardzo rzadko: $< 0,01\%$

Tabela 1. Działania niepożądane

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia	zapalenie pochwy, w tym kandydoza			

	pochwy			
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			reakcje anafilaktyczne z bardzo rzadkimi przypadkami pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, zaburzeniami krążenia i oddychania.	nasilenie tocznia rumieniowatego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		zmiany łaknienia (zwiększenie lub zmniejszenie)	nietolerancja glukozy	nasilenie porfirii
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	zmiana nastroju, w tym depresja, zmiana libido			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	nerwowość, zawroty głowy			nasilenie płasawicy
<i>Zaburzenia oka</i>			podrażnienie przez soczewki kontaktowe	zapalenie nerwu wzrokowego, zakrzepica naczyń siatkówki
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności, wymioty, bóle brzucha	skurcze mięśni brzucha, wzdęcia		zapalenie trzustki, gruczolak wątroby, rak komórek wątrobowych
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			żółtaczka cholestatyczna	kamica żółciowa, zastój żółci
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	trądzik	wysypka, ostuda z ryzykiem ostudy przetrwałej, hirsutyzm, łysienie	rumień guzowaty	rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				zespół hemolityczno-mocznicowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	bolesność i tkliwość piersi, wydzielina z piersi, bolesne miesiączkowanie, zmiany wydzielania śluzu w pochwie, zmiany w krwawieniach miesiączkowych			
<i>Zaburzenia ogólne</i>	zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk			
<i>Inne</i>	zmiany masy ciała (przybieranie na masie bądź jej	nadciśnienie tętnicze, zmiana stężenia lipidów w osoczu,		

	spadek)	w tym hypertrójglicery- demia.		
--	---------	--------------------------------------	--	--

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano poważnych reakcji niepożądanych podczas stosowania dużych dawek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Doświadczenia ogólne ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wskazują, że mogą się pojawić takie objawy jak: nudności, wymioty i niewielkie krwawienie z dróg rodnych u młodych dziewcząt. Brak swoistej odtrutki, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: gestoden i etynyloestradiol, złożone jednofazowe doustne środki antykoncepcyjne.

Kod ATC: G03AA10

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opiera się na interakcji różnych czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w śluzówce szyjki macicy oraz endometrium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol

- Szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.
- Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1-2 godzin.
- Podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, biodostępność wynosi ok. 40 %.
- Etynyloestradiol wiąże się z albuminami osocza i zwiększa zdolność wiązania SHBG (globulina wiążąca hormony płciowe).
- Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 25 godzin.
- Etynyloestradiol jest przede wszystkim metabolizowany na drodze aromatycznej hydroksylacji, następnie jest metylowany i hydroksylowany do wolnego glukuro- lub związanego sulfo-metabolitu.
- Związane pochodne przechodzą przez pasaż jelitowo-wątrobowy.
- Metabolity w ok. 40% są wydalone z moczem, a w ok. 60% - z kałem.

Gestoden

- Szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.
- Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1-2 godzin.
- Nie podlega efektowi pierwszego przejścia i jego biodostępność jest całkowita.
- Gestoden w dużym stopniu wiąże się z SHBG.
- Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi ok. 18 godzin.
- Część A ulega redukcji a potem powstaje sprzężony glukuronian.
- Około 50% gestodenu wydala się z moczem, a ok. 33% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt laboratoryjnych skutki działania gestodenu i etynyloestradiolu były ograniczone do tych związanych ze znanym działaniem farmakologicznym. W szczególności, badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały embriotoksyczność i toksyczne działanie na płód estrogenów u zwierząt, co uważa się za gatunkowo swoiste. Obserwowano wirylizację narządów płciowych u płodów męskich po ekspozycji na duże dawki gestodenu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wersenian sodowo-wapniowy
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Powidon 25

Substancje powlekające:

Sacharoza
Powidon 90F
Węglan wapnia
Makrogol 600
Talk
Glikolowy воск Montana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, opakowanie kalendarzowe: 1 x 21; 3 x 21 lub 6 x 21 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO