

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: dienogest, etynyloestradiol,

Jedna tabletkę powlekana zawiera:

dienogest	2,0 mg
etynyloestradiol	0,03 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (60,90 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 5,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja hormonalna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu u kobiet, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, a odpowiednie leczenie miejscowe było nieskuteczne.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Dawkowanie i sposób podawania

1 tabletkę produktu leczniczego Omisson na dobę przez 21 kolejnych dni.

Tabletki należy przyjmować każdego dnia, mniej więcej o tej samej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu.

Pierwszą tabletkę należy wyjąć z miejsca na blistrze oznaczonego dniem tygodnia, w którym rozpoczyna się przyjmowanie tabletek (np. pn. w przypadku poniedziałku). Kolejne tabletki należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek, do czasu zużycia tabletek z blistra.

Podczas następującej po 21 dniach, 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek, zazwyczaj w ciągu 2 do 4 dni po przyjęciu ostatniej tabletki występuje krwawienie z odstawienia.

Po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra, niezależnie od tego, czy krwawienie zakończyło się, czy nadal trwa.

Ochrona antykoncepcyjna dotyczy także okresu 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

4.2.2 Rozpoczęcie stosowania produktu Omisson

- Jeśli hormonalne środki antykoncepcyjne nie były stosowane w poprzednim miesiącu:

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu (1. dniu krwawienia miesięczkowego). Jeżeli produkt jest przyjmowany prawidłowo, ochrona antykoncepcyjna występuje od pierwszego dnia przyjmowania tabletek.

Jeśli przyjmowanie tabletek zostanie rozpoczęte w okresie od 2. do 5. dnia, należy stosować dodatkową, niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę mechaniczną) przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, systemu terapeutycznego dopochwowego, systemu transdermalnego):

W zależności od rodzaju stosowanego wcześniej złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, przyjmowanie produktu Omisson należy rozpocząć albo w dniu następującym po zwykłej przerwie w przyjmowaniu tabletek (następującej po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) albo w dniu następującym po przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli był stosowany system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu Omisson należy rozpocząć w dniu następującym po zwykłej przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minipigułka, implant, wstrzyknięcie) lub z systemu terapeutycznego domacicznego:

Jeśli pacjentka przyjmowała minipigułki, zmiana leczenia może mieć miejsce w dowolnie wybranym dniu; w przypadku zmiany z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego, powinna się ona odbyć w dniu ich usunięcia, a w przypadku zmiany ze stosowania wstrzyknięcia, w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. We wszystkich tych przypadkach, podczas pierwszych 7 dni przyjmowania produktu leczniczego Omisson należy dodatkowo stosować niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę mechaniczną).

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie produktu leczniczego Omisson można rozpocząć natychmiast. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży (informacje dotyczące stosowania podczas karmienia piersią, patrz punkt 4.6)

Ponieważ ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych zwiększa się bezpośrednio po porodzie, pacjentki po porodzie (nie karmiące piersią) lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży nie powinny rozpoczynać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, przez co najmniej 21 do 28 dni. Podczas pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek, należy stosować

dotatkową niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę mechaniczną). Jeśli pacjentka odbyła stosunek płciowy, przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Omisson należy upewnić się, że nie jest w ciąży lub należy poczekać aż wystąpi pierwsze krwawienie miesięczne.

4.2.3 Okres stosowania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Omisson może być stosowany tak długo, jak długo pacjentka chce stosować hormonalną metodę antykoncepcji i nie stwierdza się istnienia zdrowotnych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4.4 Badania/Konsultacje).

4.2.4. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek

Nieregularne przyjmowanie produktu leczniczego Omisson może zmniejszyć jego skuteczność antykoncepcyjną.

Jeżeli pacjentka zapomni o przyjęciu tabletki, ale przyjmie ją w ciągu 12 godzin po zwykłej porze stosowania, skuteczność antykoncepcyjna nie ulegnie zmniejszeniu. Następnie należy powrócić do przyjmowania wszystkich kolejnych tabletek o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna nie jest w pełni zapewniona. Im krótszy odstęp czasu od pominięcia przyjęcia tabletki do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę. W przypadku, gdy po pominiętej dawce produktu leczniczego nie pojawi się zazwyczaj występujące krwawienie z odstawienia, przed rozpoczęciem nowego blistra należy wykluczyć ciążę.

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki powinno być zgodne z następującymi dwiema zasadami:

1. Nie należy przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Wymagane jest, co najmniej 7 dni regularnego przyjmowania tabletek, w celu skutecznego zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletki postępowanie jest następujące:

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednego dnia. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji przez kolejnych 7 dni.

Jeśli doszło do jednorazowego pominięcia przyjęcia tabletki w drugim tygodniu ich przyjmowania, stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest konieczne.

Jeśli pominięto więcej niż jedną tabletkę, należy stosować dodatkową, niehormonalną metodę antykoncepcji do czasu wystąpienia następnego zwykłego krwawienia z odstawienia.

1. Jeżeli pozostało mniej niż 7 dni pomiędzy pominiętą dawką, a ostatnią tabletką z aktualnego blistra, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego blistra (bez przerwy w przyjmowaniu tabletek). W tym przypadku istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jednak mogą wystąpić nasilone krwawienia międzymiesiączkowe i (lub) plamienia.

2. Można również od razu przerwać przyjmowanie tabletek z aktualnego opakowania i wcześniej rozpocząć przerwę w przyjmowaniu tabletek. Po przerwie w przyjmowaniu tabletek, nie dłuższej niż 7 dni, uwzględniając również dzień pominięcia tabletki, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

4.2.5 Postępowanie w przypadku wymiotów lub biegunki

Jeżeli w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Omisson wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, substancje czynne mogą nie ulec całkowitemu wchłonięciu, dlatego należy zastosować dodatkowe środki antykoncepcyjne. Ponadto należy postępować zgodnie z zaleceniami, jak przy jednorazowym pominięciu przyjęcia tabletki (patrz również punkt 4.2.4). W przypadku konieczności utrzymania zwykłego schematu przyjmowania tabletek, należy przyjąć dodatkową tabletkę z innego blistra. Jeżeli zaburzenia żołądkowo-jelitowe utrzymują się przez kilka dni lub gdy powracają, należy stosować dodatkowe, niehormonalne metody antykoncepcji oraz poinformować o tym lekarza.

4.2.6 Opóźnienie wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu Omisson bez jakiegokolwiek przerwy w stosowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia można opóźnić tak długo, jak życzy sobie tego pacjentka, ale nie dłużej niż do zakończenia stosowania tabletek z drugiego blistra. Podczas tego okresu mogą występować nasilone krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia. Po następnym, zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek można kontynuować przyjmowanie produktu Omisson jak zazwyczaj.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi

- ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- palenie tytoniu (patrz punkt 4.4),
 - występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią,
występowanie obecnie lub w przeszłości zaburzeń czynności wątroby, chyba że czynność wątroby powróci do normy (w tym zespół Dubina-Johnsona i zespół Rotor),
 - występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworu wątroby,
 - rozpoznanie lub podejrzenie występowania złośliwych nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. raka piersi lub endometrium),
 - krwawienie z pochwy o niewyjaśnionej etiologii,
 - brak miesiączki o niewyjaśnionej etiologii,
nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie poważnego czynnika ryzyka lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych może, w zależności od rodzaju i ciężkości, stanowić przeciwwskazanie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Omisson .

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

4.4.1 Powody do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego Omisson (dodatkowo do przeciwwskazań wymienionych w punkcie 4.3):

- Cięża lub podejrzenie ciąży.
- Pierwsze objawy zapalenia żył lub objawy sugerujące zakrzepicę (włączając zakrzepicę siatkówki), zator lub zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4.3.1).
- Stale zwiększone ciśnienie tętnicze krwi do wartości powyżej 140/90 mmHg. Można rozważyć powtórne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, tak szybko jak wartości ciśnienia tętniczego krwi powrócą do normy w wyniku leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Planowany zabieg chirurgiczny (co najmniej 4 tygodnie wcześniej) i (lub) długotrwałe unieruchomienie (np. po wypadkach). Przez co najmniej 2 tygodnie po całkowitym odzyskaniu sprawności fizycznej nie należy powracać do stosowania tabletek.
- Wystąpienie po raz pierwszy lub nasilenie migreny.
- Występowanie bardzo częstych, długotrwałych lub ciężkich bólów głowy lub nagły rozwój neurologicznych objawów ogniskowych (mogą to być pierwsze objawy udaru).
- Ostry ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (mogą to być objawy nowotworu wątroby, patrz punkt 4.4.3.2).
- Początek żółtaczki, zapalenia wątroby, uogólnionego świądu, cholestazy oraz nieprawidłowych

wartości parametrów wątroby. Pogorszenie metabolizmu hormonów steroidowych w wyniku upośledzenia czynności wątroby.

- Ostra cukrzyca.
- Wystąpienie po raz pierwszy lub nawrót porfirii.

4.4.2 Zaburzenia/czynniki ryzyka wymagające szczególnego nadzoru medycznego:

- Zaburzenia serca i nerek wynikające z działania substancji czynnej etynyloestradolu, który może prowadzić do zatrzymania płynów w organizmie.
- Zapalenie żył powierzchownych, znacząca skłonność do żylakowatości, zaburzenia krążenia obwodowego, ponieważ mogą być związane z początkiem zakrzepicy.
- Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (do 140/90 mmHg lub powyżej).
- Zaburzenia metabolizmu lipidów. U pacjentek z zaburzeniami metabolizmu lipidów etynyloestradol (estrogen), substancja czynna produktu leczniczego Omisson, może doprowadzić do znaczącego wzrostu triglicerydów w osoczu, następnie do zapalenia trzustki oraz innych powikłań (patrz także punkt 4.3).
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
- Przebyta choroba wątroby.
- Zaburzenia pęcherzyka żółciowego.
- Migrena.
- Depresja. Należy stwierdzić, czy depresja ma związek z przyjmowaniem produktu Omisson. Jeśli to konieczne, należy zastosować inne niehormonalne metody antykoncepcji.
- Zmniejszona tolerancja glukozy lub cukrzyca. Ponieważ złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, zmianie może ulec zapotrzebowanie na insulinę lub inne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe.
- Palenie tytoniu (patrz punkt 4.4.3).
- Padaczka. Jeśli w trakcie stosowania produktu Omisson nasileniu ulegną napady padaczki, należy rozważyć zastosowanie innych metod antykoncepcyjnych.
- Płaszawica Sydenhama.
- Przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego).
- Zespół hemolityczno-mocznicowy.
- Włókniakomięśniaki macicy.
- Otoskleroza.
- Długotrwałe unieruchomienie (patrz też punkt 4.4.1).
- Otyłość.
- Toczeń rumieniowaty układowy.
- Wiek powyżej 40 lat.

4.4.3 Ciężkie działania niepożądane złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększonym ryzykiem występowania różnych ciężkich zaburzeń, takich jak zawał mięśnia sercowego, choroba zakrzepowo-zatorowa, udar czy nowotwór wątroby. Ryzyko zachorowalności i zgonu jest większe w sytuacji występowania innych czynników ryzyka, takich jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, hiperlipidemia, nadmierny przyrost masy ciała oraz cukrzyca.

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko występowania, czasem nawet ciężkich, sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się wraz z wiekiem oraz ilością wypalonych papierosów. W związku z tym kobiety w wieku powyżej 30 lat nie powinny palić tytoniu podczas stosowania hormonalnych środków

antykonceptyjnych. Jeśli kobiety nie są w stanie zaprzestać palenia tytoniu, powinny zastosować inne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

4.4.3.1 Choroba zakrzepowo-zatorowa oraz inne zaburzenia naczyniowe

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Omisson może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Omisson, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

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

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

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

Ograniczone dane epidemiologiczne sugerują, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

Powyższa liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

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

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Omisson nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dotadni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6. lub w przypadku poronienia w drugim trymestrze ciąży (patrz też punkt 4.2.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Do innych zaburzeń, które mogą dotyczyć naczyń krwionośnych, należą toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy oraz przewlekła zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

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

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

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

4.4.3.2 Nowotwory

Piersi

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się ryzyko raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących obecnie lub w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne jest małe w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Szyjka macicy

Wyniki kilku badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV). Nie został jeszcze wyjaśniony wpływ innych czynników (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian (patrz także punkt 4.4.4).

Wątroba

Rzadko odnotowywano występowanie łagodnych gruczolaków wątroby u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach ich pęknięcia prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia ostrego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

Badania wykazały zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów wątrobowokomórkowych podczas długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych; jednakże ten rodzaj guza występuje niezwykle rzadko.

4.4.3.3 Inne choroby

Nadciśnienie tętnicze

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych szczególnie u starszych kobiet oraz podczas przewlekłego stosowania. Badania wykazały, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi zwiększa się wraz z zawartością progestagenu. Zaleca się stosowanie innej metody antykoncepcji, jeśli u pacjentki wystąpiły kiedykolwiek choroby związane z nadciśnieniem tętniczym krwi lub pewne zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

Ostuda

Ostuda może wystąpić zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w czasie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Nieregularne krwawienia

U pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano występowanie krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy stosowania. Dlatego ocena międzymiesiączkowych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie około trzech miesięcy. W takich przypadkach, rodzaj i dawka progestagenu może mieć znaczenie. Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub powracają po uprzednio regularnych cyklach miesięczkowych, należy rozważyć niehormonalne przyczyny oraz, tak jak we wszystkich przypadkach nietypowych krwawień z pochwy, przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych oraz ciąży. Jeśli obie te przyczyny zostaną wykluczone, można ponownie rozpocząć stosowanie produktu Omisson lub zmienić na inny hormonalny środek antykoncepcyjny. Krwawienia międzymiesiączkowe mogą wskazywać na zmniejszoną skuteczność antykoncepcyjną (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U niektórych pacjentek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia produkt Omisson nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami z punktu 4.2.1 lub jeśli krwawienie z odstawienia nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach miesięczkowych, przed dalszym stosowaniem produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Po zaprzestaniu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych może upłynąć trochę czasu, zanim cykle miesięczne wrócą do normy.

4.4.3.4 Zmniejszona skuteczność

Skuteczność antykoncepcyjna produktu Omisson może ulec zmniejszeniu:

- w przypadku pominięcia pigułki (patrz punkt 4.2.4),
- jeśli wystąpią wymioty lub biegunka (patrz punkt 4.2.5),
- w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), zaleca się zastosowanie dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

4.4.4 Badanie/Konsultacje

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Omisson należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). W szczególności należy przeprowadzić następujące badania: pomiar ciśnienia tętniczego, badanie piersi, brzucha i narządów miednicy łącznie z cytologią szyjki macicy oraz oznaczenie odpowiednich parametrów laboratoryjnych. Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Omisson w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz

zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń.

Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

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

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, niedoborem sacharozy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy substancjami czynnymi produktu Omisson (dienogest i etynyloestradiol), a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia obu steroidów płciowych w surowicy.

Niskie stężenia dienogestu/etynyloestradiolu w surowicy mogą prowadzić do nasilenia krwawienia międzymiesiączkowego i zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu Omisson; podwyższone stężenia dienogestu/etynyloestradiolu w surowicy mogą prowadzić do zwiększenia częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych.

4.5.1 Następujące substancje czynne mogą zmniejszać osoczowe stężenia hormonów płciowych zawartych w produkcie Omisson

- produkty lecznicze, które nasilają perystaltykę przewodu pokarmowego, np. metoklopramid,
- substancje czynne, indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, barbiturany, produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (np. barbeksaklon, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, prymidon, topiramamat oraz felbamat), gryzeofulwina, modafinil, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Zaobserwowano, że zarówno inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) jak i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich połączenia, mogą wywierać wpływ na metabolizm wątrobowy.

- u niektórych kobiet pewne antybiotyki (np. ampicylina, tetracykliny), prawdopodobnie na skutek zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów.

Podczas stosowania tych substancji czynnych jednocześnie z produktem Omisson, należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu.

W przypadku stosowania substancji czynnych zmniejszających stężenie steroidów płciowych w surowicy poprzez indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby, należy stosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji przez 28 dni po zakończeniu ich przyjmowania. Jeśli okres stosowania produktów leczniczych zawierających te substancje czynne wykracza poza okres stosowania jednego blistera, nowy blister należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego opakowania, bez zwykłej przerwy w stosowaniu tabletek.

Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie którąkolwiek z tych substancji czynnych, należy dodatkowo stosować niehormonalne metody antykoncepcji.

4.5.2 Następujące substancje czynne mogą zwiększać osoczowe stężenia hormonów płciowych zawartych w produkcie Omisson

- Substancje czynne, które hamują sprzężanie etynyloestradolu z siarczanami w ścianie przewodu pokarmowego np. kwas askorbinowy lub paracetamol.
- Atorwastatyna (20% zwiększenie AUC etynyloestradolu),
- Substancje czynne, hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe produkty lecznicze przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

4.5.3 Hormony płciowe zawarte w produkcie Omisson mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych:

- poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i glikokortykosteroidy,
- poprzez indukcję glukuronidacji w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy, np. klofibratu, paracetamolu, morfiny, lorazepamu (i innych benzodiazepin) oraz lamotryginy.

Według przeprowadzonych badań *in vitro*, dienogest w odpowiednich stężeniach nie hamuje enzymów cytochromu P450, więc nie należy się spodziewać wynikających z tego interakcji z produktami leczniczymi.

Należy zapoznać się z charakterystyką każdego przepisane go produktu leczniczego, aby uzyskać informacje o możliwych interakcjach z produktem Omisson.

Zapotrzebowanie na insulinę lub doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe może ulec zmianie, ze względu na wpływ na tolerancję glukozy.

4.5.4 Wpływ produktu Omisson na badania laboratoryjne

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, wyniki niektórych badań laboratoryjnych mogą ulec zmianie, w tym badań określających czynność wątroby, nadnerczy, nerek i tarczycy, stężenie białek nośnikowych w osoczu krwi (np. globuliny wiążącej hormony płciowe, ang. Sex Hormone-binding Globulin, SHBG, lipoproteiny), parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Rodzaj i nasilenie takich zaburzeń zależy częściowo od dawki stosowanych hormonów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu Omisson podczas ciąży.

Przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

Wyniki badań epidemiologicznych nie wykazały wzrostu ryzyka występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę. Większość dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazała działania teratogennego na płód w razie przypadkowego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas wczesnej ciąży. Nie przeprowadzono tego typu badań z produktem Omisson.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Omisson podczas ciąży są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące negatywnego wpływu produktu Omisson na ciążę oraz zdrowie płodu/novorodka. Brak odpowiednich danych epidemiologicznych na ten temat.

Podczas badań na zwierzętach zaobserwowano działania niepożądane występujące podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Uzyskane w badaniach na zwierzętach wyniki pokazują, że nie można wykluczyć niekorzystnego hormonalnego działania substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi stosowanymi podczas ciąży nie dowodzi występowania działań niepożądanych u ludzi.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Omisson należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie należy stosować produktu Omisson w okresie karmienia piersią, ponieważ może on zmniejszać ilość wytwarzanego mleka, a substancje czynne w małej ilości mogą przenikać do mleka ludzkiego. Jeśli to możliwe, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji do czasu całkowitego odstawienia niemowlęcia od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Omisson nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Omisson w antykoncepcji doustnej i leczeniu umiarkowanego trądziku, w badaniach klinicznych (N = 4 942).

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej została zdefiniowana następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku każdej częstości występowania, działania niepożądane są uszeregowane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Patrz tabela

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 12.0)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia		zapalenie pochwy lub zapalenie pochwy i	zapalenie jajników i jajowodów,	

pasożytnicze		sromu, kandydoza pochwy lub grzybicze zakażenia pochwy i sromu	zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydoza, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			anemia	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylizm	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		depresyjny nastrój	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszone libido, zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migreny, zawroty głowy	udar niedokrwienny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, dystonia	
Zaburzenia oka			suchość oczu, podrażnienie oczu, oscylopsja, pogorszenie widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szумы uszne,	

			zawroty głowy, pogorszenie słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia sercowo- naczyniowe, tachykardia ¹	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo- zatorowe (ATE), nadciśnienie rozkurczowe, zaburzenia ortostatyczne, uderzenia gorąca, żylaki, dolegliwości ze strony żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha ² , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, dyspepsja	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka ³ , świąd ⁴	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, egzema, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) nasilona pigmentacja, łojotok, łupież, hirsutyzm, zmiany skórne, reakcje skórne, „skórka pomarańczowa” (cellulit), „pajęczki” naczyniowe	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości mięśniowo- szkieletowe, ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozdroczego i	ból piersi ⁵	nieregularne krwawienia z	dysplazja szyjki macicy, torbiele	wydzielina z piersi

piersi		odstawienia ⁶ , krwawienia międzymiesiączkowe ⁷ , powiększenie piersi ⁸ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, zmiany wydzieliny z pochwy, torbiele jajników, ból miednicy	przydatków, ból przydatków, torbiele piersi, zmiany włóknisto- torbielowate piersi, ból podczas stosunku płciowego, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia ⁹	ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, zaburzenia grypopodobne, stan zapalny, gorączka, drażliwość	retencja płynów
Badania diagnostyczne		zmiany masy ciała ¹⁰	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			wystąpienie dodatkowego gruczołu sutkowego (bez objawów klinicznych)	

¹W tym przyspieszona akcja serca

²W tym ból nadbrzusza i podbrzusza, dolegliwości ze strony brzucha, wzdęcia

³W tym wysypka plamista

⁴W tym świąd całego ciała

⁵W tym uczucie dyskomfortu piersi i tkliwość piersi

⁶W tym menorrhagia (miesiączkowanie obfite), skąpe i krótkotrwałe miesiączkowanie, miesiączkowanie sporadyczne oraz brak miesiączki

⁷W tym krwawienie z pochwy i metrorrhagia (krwawienie maciczne)

⁸W tym przekrwienie i (lub) obrzęk piersi

⁹W tym osłabienie i złe samopoczucie

¹⁰W tym zwiększenie, zmniejszenie i zmiany masy ciała

Opisując poszczególne działania niepożądane, w każdym przypadku zastosowano najbardziej odpowiednie wyrażenia MedDRA (Wersja 12.0). Jednakże należy wziąć pod uwagę ich synonimy lub związane z tymi działaniami zaburzenia, które nie zostały wymienione. Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących COC obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic
- Incydenty naczyniowo-mózgowe
- Nadciśnienie tętnicze krwi
- Hipertriglicydemia
- Zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na obwodową insulinooporność
- Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe)
- Zaburzenia czynności wątroby
- Ostuda
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosowanie egzogennych estrogenów może spowodować ujawnienie lub nasilenie jego objawów.
- Wystąpienie lub nasilenie chorób, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie został wyjaśniony: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Częstość wykrywania raka piersi jest nieznacznie zwiększona u kobiet stosujących doustną antykoncepcję. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba dodatkowych zachorowań w porównaniu do całkowitego ryzyka jest mała. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkty 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u dorosłych i dzieci należą: nudności, wymioty, uczucie napięcia piersi, ośpienie, ból brzucha, senność i (lub) znużenie; u kobiet i dziewcząt może wystąpić krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego.
Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA16

Produkt Omisson to złożony doustny środek antykoncepcyjny o właściwościach antyandrogennych, zawierający dienogest (progestagen) i etynyloestradiol (estrogen)
Działanie antykoncepcyjne produktu Omisson polega na interakcji różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy.

Działanie antyandrogenne skojarzonego stosowania dienogestu/etynyloestradiolu polega między innymi na zmniejszeniu stężenia androgenów w surowicy. Wieloośrodkowe badania dienogestu/etynyloestradiolu wykazały znaczącą poprawę objawów trądziku od łagodnego do umiarkowanego oraz korzystny wpływ na objawy łojotoku.

Dienogest

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, *in vitro* wykazuje 10- do 30-krotnie mniejsze powinowactwo do receptora progesteronowego w porównaniu z innymi syntetycznymi progestagenami. Badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach pokazały, że wykazuje on znaczne działanie progesteronowe oraz antyandrogenowe. *In vivo*, dienogest nie wykazuje znaczącego działania androgenowego, mineralokortykosteroidowego ani glikokortykosteroidowego.

Ustalono, że dawka wyłącznie dienogestu, hamująca owulację wynosi 1 mg/d.

Etynyloestradiol

Etynyloestradiol to silny, aktywny po doustnym przyjęciu, syntetyczny estrogen. Podobnie jak estradiol pochodzenia naturalnego, etynyloestradiol wpływa pobudzająco na proliferację nabłonków żeńskich narządów rozrodczych. Stymuluje produkcję śluzu szyjkowego, zmniejsza jego lepkość oraz zwiększa lepkość sprężystość. Etynyloestradiol wpływa pobudzająco na rozrost przewodów mlecznych oraz hamuje laktację. Etynyloestradiol stymuluje retencję płynu zewnątrzkomórkowego. Etynyloestradiol wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów, hemostazę, układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz białka wiążące w surowicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i praktycznie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu tabletki zawierającej etynyloestradiol/dienogest, maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po około 2,5 godziny i wynosi 51 ng/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna dienogestu z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji i sprzęgania do metabolitów, które z endokrynologicznego punktu widzenia, są w zasadzie nieaktywne. Ponieważ metabolity te są bardzo szybko usuwane z osocza, w ludzkim osoczu nie stwierdza się obecności żadnych istotnych metabolitów obok niezmienionego dienogestu. Klirens całkowity (Cl/F) po jednorazowym podaniu wynosi 3,6 l/h.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko nieznaczne ilości dienogestu wydalone są w postaci niezmienionej przez nerki. Po przyjęciu doustnym 0,1 mg dienogestu na kilogram masy ciała, stosunek jego wydalania z moczem do

wydalania z kałem wynosi 3:2. Około 86% przyjętej dawki ulega wydaleniu w ciągu 6 dni, z czego większość (42%) z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę, jego stężenie w surowicy zwiększa się 1,5-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 dobach stosowania.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie ulega szybkiemu i całkowitemu wchłonięciu. Maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i występuje około 1,5 do 4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej dienogest/etynyloestradiol

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wyniku efektu pierwszego przejścia w wątrobie, przez co jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), lecz niespecyficznie wiązany z albuminami surowicy i powoduje zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG) w surowicy. Bezwzględna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Jest on metabolizowany głównie poprzez aromatyczną hydroksylację, w wyniku której powstają różne hydroksylowane i metylowane metabolity, wykrywane w surowicy w postaci wolnych metabolitów lub sprzężonych glukuronianów lub siarczanów. Etynyloestradiol podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, określanych przez okresy półtrwania wynoszące odpowiednio około 1 godziny i 10 – 20 godzin.

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity wydalone są z moczem i żółcią w stosunku 4:6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania, dotyczące toksycznego wpływu dienogestu na reprodukcję, ujawniają działania typowe dla progesteronu, takie jak wzrost strat przed- i poimplantacyjnych, ciąża przenoszona oraz wzrost śmiertelności noworodkowej potomstwa. Płodność potomstwa ulega upośledzeniu po przyjmowaniu dużych dawek dienogestu w zaawansowanej ciąży oraz podczas laktacji.

Profil toksyczności etynyloestradiolu jest dobrze znany.

Ze względu na znaczne różnice między gatunkami, wyniki badań z estrogenami na zwierzętach doświadczalnych mają jedynie ograniczone prognostyczne znaczenie dla stosowania estrogenów u ludzi.

U zwierząt doświadczalnych, etynyloestradiol nawet we względnie niskiej dawce powodował obumieranie zarodków; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach niniejszej charakterystyki i odnoszącym się ogólnie do przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30

Otoczka

Hypromeloza 2910
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium, wielkość opakowań: 21, 3 x 21 oraz 6 x 21 tabletek powlekanych.

Blistry mogą być pakowane w futerał.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**