

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ellanite, 0,03 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 0,03 mg etinylestradiolu i 3 mg drospirenonu
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 57,07 mg
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Żółta, okrągła o średnicy około 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Podanie doustne

Dawkowanie

Jak przyjmować produkt leczniczy Ellanite

Tabletkę należy przyjmować codziennie o tej samej porze w kolejności podanej na blistrze. W razie konieczności tabletkę można popić niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę dziennie. Kolejne opakowania należy rozpoczynać po 7-dniowym okresie odstawienia, w którym zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie zaczyna się zwykle 2 do 3 dni od przyjęcia ostatniej tabletki i może nie skończyć się przed rozpoczęciem kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Ellanite

Pacjentka nie stosowała wcześniej (w poprzednim miesiącu) antykoncepcji hormonalnej

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek od pierwszego dnia cyklu (czyli pierwszego dnia krwawienia menstruacyjnego).

Przejście ze złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego)

Optymalnie kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Ellanite w dzień po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (zawierającej substancje czynne) stosowanego uprzednio złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, a najpóźniej w ostatni dzień okresu odstawienia lub przyjmowania placebo. W przypadku systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego produkt leczniczy należy zacząć przyjmować w dniu usunięcia systemu transdermalnego lub systemu terapeutycznego dopochwowego, a najpóźniej w dniu, kiedy przypadałby termin założenia kolejnego systemu transdermalnego lub systemu terapeutycznego dopochwowego.

Przejście z metody progestagenowej (tabletki zawierająca tylko progestagen, zastrzyk, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

W przypadku tabletki zawierającej tylko progestagen metodę antykoncepcji można zmienić dowolnego dnia (w przypadku implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS) w dniu ich usunięcia, w przypadku zastrzyku – w dniu, w którym pacjentka powinna otrzymać kolejny zastrzyk), jednak w każdym przypadku przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek pacjentka musi stosować dodatkowe zabezpieczenie metodą barierową (np. prezerwatywę).

Po poronieniu w pierwszym trymestrze

Pacjentka może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. Nie musi w tym przypadku stosować dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania tabletek między 21. a 28. dniem od porodu lub od poronienia w drugim trymestrze. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego należy zalecić pacjentce dodatkowe stosowanie metod barierowych przez pierwszych 7 dni. Jeśli jednak wcześniej pacjentka odbyła stosunek płciowy, przed rozpoczęciem przyjmowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę albo poczekać do pierwszej menstruacji.

W przypadku kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki **nie przekracza 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie jest ograniczona. Pacjentka powinna przyjąć tabletkę natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki przyjmować w ustalonych terminach.

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki **przekracza 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być ograniczona. Postępowanie w przypadku nieprzyjęcia tabletki powinno opierać się na dwóch podstawowych zasadach:

1. w żadnym wypadku nie można przerwać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni;
2. dla osiągnięcia odpowiedniego zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej konieczne jest nieprzerwane przyjmowanie tabletek przez 7 dni.

Zatem w codziennej praktyce należy przestrzegać następujących zasad:

- Tydzień 1

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to konieczność przyjęcia równocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki powinna przyjmować we właściwych terminach. Dodatkowo przez kolejnych 7 dni należy stosować dodatkowe zabezpieczenie metodą barierową, np. prezerwatywę. Jeśli w ciągu poprzednich 7 dni pacjentka odbyła stosunek, powinna brać pod uwagę możliwość ciąży. Im więcej tabletek pacjentka nie przyjęła oraz im stało się to bliżej okresu odstawienia, tym ryzyko zajścia w ciążę jest większe.

- Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to konieczność przyjęcia równocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki powinna przyjmować we właściwych terminach. Jeśli kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo przez 7 dni poprzedzających dzień, w którym zapomniała przyjąć tabletki, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeśli jednak zapomniała o przyjęciu więcej niż jednej tabletki, należy jej zalecić stosowanie przez 7 dni dodatkowych zabezpieczeń.

- Tydzień 3

Ryzyko ograniczonej skuteczności jest wysokie ze względu na bliskość siedmiodniowego okresu odstawienia. Można jednak jej zapobiec, dostosowując odpowiednio harmonogram przyjmowania tabletek. Jeśli kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo przez 7 dni poprzedzających dzień, w którym zapomniała przyjąć tabletki i będzie postępować zgodnie z jedną z dwóch opisanych niżej metod, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. W innym przypadku powinna postąpić tak, jak opisano w pierwszej metodzie, a ponadto przez kolejnych 7 dni stosować dodatkowe zabezpieczenia.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to konieczność przyjęcia równocześnie dwóch tabletek. Kolejne tabletki powinna przyjmować we właściwych terminach. Kolejne opakowanie produktu leczniczego należy rozpocząć natychmiast po skończeniu poprzedniego, bez zachowania okresu odstawienia. Krwawienie z odstawienia raczej nie wystąpi aż do czasu ukończenia drugiego opakowania, pacjentka może jednak plamić lub mieć krwawienie śródcykliczne w dniach przyjmowania tabletek.

2. Można także zalecić pacjentce przerwanie przyjmowania tabletek z obecnego opakowania. Powinna następnie zrobić 7-dniową przerwę w ich zażywaniu (wliczając dni, w których zapomniała przyjąć tabletki), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

Jeśli kobieta zapomniała o przyjmowaniu tabletek, a w pierwszym zwykłym okresie odstawienia nie występuje krwawienie, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku poważnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (tj. wymiotów lub biegunki) wchłanianie substancji czynnych może być niekompletne i należy zastosować dodatkowe środki antykoncepcyjne. W przypadku wymiotów występujących w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia tabletki, należy jak najszybciej zażyć nową tabletkę (z opakowania zapasowego). Nową tabletkę należy zażyć, jeśli jest to możliwe, w ciągu 12 godzin od zwykłego terminu przyjmowania produktu leczniczego. Jeśli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować się do rad podanych w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeśli kobieta nie chce zmieniać zwykłego harmonogramu przyjmowania tabletek, może użyć tabletek z innego opakowania.

Jak przesunąć termin krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić termin krwawienia z odstawienia kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek produktu leczniczego Ellanite z nowego opakowania bez zachowania okresu odstawienia. Termin ten można przedłużyć według potrzeby aż do skończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W tym okresie u kobiety może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie po 7-dniowym okresie odstawienia można wznowić regularne przyjmowanie produktu leczniczego Ellanite.

W celu przesunięcia rozpoczęcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż wynika z harmonogramu, kobieta może dowolnie skrócić okres odstawienia. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, natomiast podczas przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania, kobieta może plamić lub mieć krwawienie śródcykliczne (tak samo, jak w przypadku opóźnienia terminu krwawienia z odstawienia).

Informacje dodatkowe dotyczące populacji szczególnych

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Ellanite jest przeznaczony wyłącznie dla kobiet, które rozpoczęły menstruację. Na podstawie danych epidemiologicznych zebranych w populacji ponad 2000 dziewcząt w wieku poniżej 18 roku życia nie stwierdzono, aby bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej różniły się od występujących u kobiet powyżej 18 roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w wymienionych poniżej przypadkach. Należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego, jeśli dowolna z niżej wymienionych dolegliwości wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE).
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej 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.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE).
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - 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.
- Ciężka choroba wątroby w wywiadzie lub obecnie, jeśli czynność wątroby nie wróciła do normy
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Guz wątroby (złośliwy lub niezłośliwy) w wywiadzie lub obecnie

- Istniejące lub podejrzewane guzy wywołane hormonami płciowymi (np. organów płciowych lub piersi)
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Ellanite.
- W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Ellanite.
- W przypadku podejrzewanych lub zdiagnozowanych żylnych albo tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie złożonej antykoncepcji hormonalnej. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy, ze względu na jego teratogenność (kumaryny), wdrożyć odpowiednią alternatywną metodę antykoncepcji.
- Zaburzenia układu krążenia.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimil lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Ellanite może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane z produktem leczniczym Ellanite, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

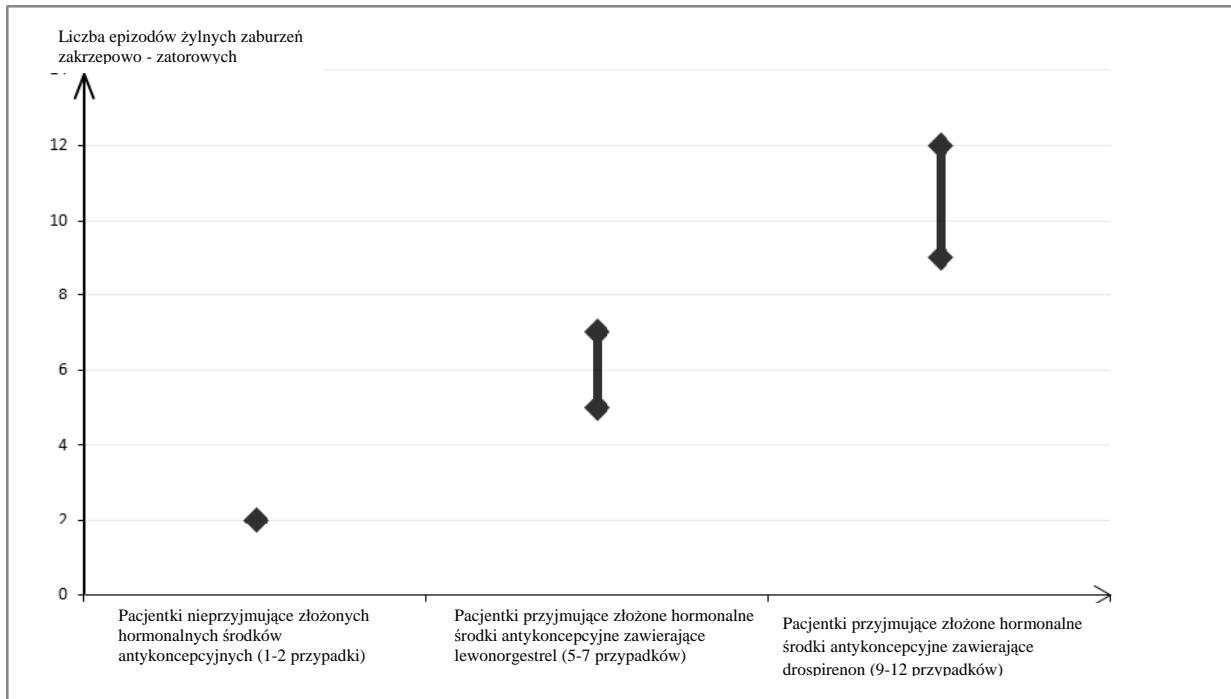
W obydwu sytuacjach liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

1 Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem ryzyka względnego dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

2 Punkt 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.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



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

Czynniki ryzyka żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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).

Stosowanie produktu leczniczego Ellanite jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (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 żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. 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 wraz 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.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznowianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.
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.	Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Ellanite nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6.).

Objawy żyłnej 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:

- jednostronny 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. „słupienie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. infekcje dróg oddechowych). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych 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 Ellanite jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety wstępuje 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 pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy zdecydowanie zasugerować stosowanie innej metody 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 produktu leczniczego.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków,

	dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.
--	---

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 spłyconie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Guzy

W niektórych badaniach epidemiologicznych stwierdzano zwiększone ryzyko występowania raka szyjki macicy u kobiet, które przez dłuższy czas (> 5 lat) stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, niemniej nadal istnieje wątpliwość, w jakim zakresie można przypisać ten fakt współistniejącym skutkom zachowań seksualnych i innych czynników, na przykład wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne istnieje nieznacznie podwyższone ryzyko względne (RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. Podwyższone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od odstawienia doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Rak piersi występuje rzadko u kobiet poniżej 40 roku życia, zatem duża liczba diagnoz tej choroby u kobiet obecnie lub w przeszłości przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne jest mała w stosunku do całkowitego ryzyka zachorowania na raka piersi. Te badania nie przedstawiają dowodów na przyczynowość. Stwierdzony schemat podwyższonego ryzyka może wynikać z wcześniejszej diagnozy raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznych skutków stosowania tych środków lub połączenia obu tych czynników. Zdiagnozowany u kobiet przyjmujących kiedykolwiek złożone doustne środki antykoncepcyjne rak piersi jest zwykle w stadium mniej zaawansowanym klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie przyjmowały takich środków.

W rzadkich przypadkach u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne diagnozowano łagodne guzy wątroby, a w bardzo rzadkich – złośliwe guzy wątroby. W odosobnionych przypadkach guzy te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków wewnętrznych. Guzy wątroby należy rozważać w diagnostyce różnicowej, w przypadku występowania u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne silnego bólu w górnej części brzucha, powiększenia wątroby lub oznak krwotoku wewnętrznego.

Ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy lub jajników jest niższe w przypadku przyjmowania wyższych dawek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (50 µg etinylostradiolu). Nadal nie zostało potwierdzone, czy dotyczy to także złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych stosowanych w niższych dawkach.

Inne przypadki

Składnik progestagenowy produktu leczniczego Ellanite jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać wzrostu poziomu potasu. Jednak w badaniach klinicznych u niektórych pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, przyjmujących produkty lecznicze oszczędzające potas, przy przyjmowaniu drospirenonu zanotowano nieznaczny, nieistotny statystycznie wzrost poziomu potasu w surowicy. Dlatego podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek i poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w górnym zakresie referencyjnym przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek, a zwłaszcza w przypadku równoczesnego przyjmowania produktów leczniczych oszczędzających potas, należy sprawdzać poziom potasu w surowicy. Patrz także punkt 4.5.

Występowanie hipertriglicydemii u pacjentki lub w wywiadzie rodzinnym może oznaczać większe ryzyko zachorowania na zapalenie trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zanotowano nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, jednak przypadki wzrostu istotnego klinicznie są rzadkie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Złożonedoustne środki antykoncepcyjne należy odstawić, jeśli w trakcie ich stosowania u pacjentek z wcześniejszym nadciśnieniem utrzymuje się stale podwyższone ciśnienie lub wystąpi istotny wzrost ciśnienia krwi, nie reagujące właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe. W uzasadnionych przypadkach można wznowić podawanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli leczenie przeciwnadciśnieniowe spowoduje spadek ciśnienia do wartości prawidłowych.

Zarówno podczas ciąży, jak i przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano występowanie lub pogorszenie przebiegu następujących stanów chorobowych (choć ich związek z tymi środkami nie jest jednoznaczny): żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, kamienie żółciowe, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, pemfigoid ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U pacjentek chorujących na wrodzony obrzęk naczynioruchowy, produkty zawierające estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż markery wątrobowe powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które uprzednio pojawiły się w ciąży lub przy wcześniejszym stosowaniu hormonów płciowych wymuszają konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Złożonedoustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinooporność lub tolerancję glukozy, nie ma jednak dowodu na konieczność zmiany trybu leczenia u kobiet chorujących na cukrzycę stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości substancji czynnej (< 0,05 mg etinylostradiolu). Kobiety z cukrzycą należy uważnie obserwować, szczególnie w początkowym okresie stosowania przez nie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszały pogorszenie depresji endogennej, epilepsji, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Czasami może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, które chorowały na ostudę ciążową. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać kontaktu ze światłem słonecznym lub promieniowaniem ultrafioletowym podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Jedna tabletką tego produktu leczniczego zawiera 57,07 mg laktozy. Pacjentki z rzadką wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę bezlaktozową, powinny uwzględnić ten fakt.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Ellanite 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). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Ellanite w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych i tętnicznych zaburzeń zakrzepowo- zatorowych, znane czynniki ryzyka oraz zalecane postępowanie 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 określone w oparciu o obowiązujące wytyczne i dostosowane do każdej pacjentki.

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

Ograniczona skuteczność

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być ograniczona w przypadku nieprzyjęcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub stosowania innych produktów (patrz punkt 4.5).

Ograniczona kontrola cyklu

W przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić krwawienie (plamienie lub krwawienie z odstawienia), szczególnie w pierwszych miesiącach ich stosowania. Dlatego ocena ewentualnych nieregularnych krwawień jest zasadna dopiero po okresie adaptacyjnym, trwającym około trzech cykli.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub pojawiają się ponownie po cyklach regularnych, wówczas należy rozważyć przyczyny inne niż hormonalne i wykonać badania diagnostyczne wykluczające nowotwór złośliwy lub ciążę. Konieczne może być łyżeczowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie odstawienia tabletek może nie występować krwawienie z odstawienia. Jeśli złożone doustne środki antykoncepcyjne były przyjmowane zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2., istnieje niska prawdopodobieństwo, aby kobieta była w ciąży. Jeśli jednak środki te nie były przyjmowane zgodnie z zaleceniami przed pierwszym epizodem braku krwawienia z odstawienia albo jeśli w dwóch cyklach nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, wówczas przed kontynuacją przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcja z innymi produktami leczniczymi oraz inne postacie interakcji

Uwaga: W celu wykluczenia potencjalnych interakcji, należy sprawdzić informacje na temat innych przyjmowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Ellanite

Interakcje między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i innymi produktami leczniczymi mogą powodować krwawienie z odstawienia i (lub) niwelować działanie antykoncepcyjne. W piśmiennictwie wspomina się o następujących interakcjach:

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi pobudzającymi enzymy wątrobowe, co może powodować zwiększony klirens hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, rifampicyna, bozentan i leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina), a prawdopodobnie też oksakarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]). Maksymalna indukcja enzymatyczna następuje zwykle po około 10 dniach, ale może się utrzymywać przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Interferencja z krążeniem jelitowym-wątrobowo

Zgłaszano także brak ochrony antykoncepcyjnej w przypadku stosowania łącznie z antybiotykami, takimi jak penicyliny i tetracykliny. Mechanizm takiego efektu nie został jeszcze wyjaśniony.

Postępowanie

Kobiety krótkofalowo leczone produktami leczniczymi lub poszczególnymi substancjami czynnymi (produktami leczniczymi pobudzającymi enzymy wątrobowe) należącymi do jednej z powyższych klas, oprócz rifampicyny, powinny czasowo – czyli w okresie przyjmowania innego produktu leczniczego oraz przez 7 dni po jego zakończeniu – stosować oprócz złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych także barierowe metody zapobiegania ciąży.

W przypadku kobiet przyjmujących rifampicynę, należy stosować oprócz złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych także barierowe metody zapobiegania ciąży przez okres przyjmowania rifampicyny i przez 28 dni po jego zakończeniu.

W przypadku kobiet długotrwale leczonych substancjami czynnymi pobudzającymi enzymy wątrobowe, zalecane jest stosowanie innej niezawodnej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz rifampicyny, patrz wyżej) powinny stosować metody barierowe przez 7 dni po zaprzestaniu przyjmowania antybiotyku.

Jeśli okres przyjmowania produktu leczniczego przekracza dzień ukończenia przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z danego opakowania, kolejne opakowanie należy rozpocząć bez zachowania okresu odstawienia.

Główne metabolity drospirenonu w osoczu ludzkim tworzą się bez udziału układu cytochromu P450. Istnieje zatem nikłe prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego zaburzą metabolizm drospirenonu.

Wpływ produktu leczniczego Ellanite na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Mogą powodować podwyższenie (np. w przypadku cyklosporyny) lub obniżenie (np. w przypadku lamotryginy) stężenie tych produktów leczniczych w osoczu i tkankach.

Na podstawie badań hamowania *in vitro* oraz badań interakcji *in vivo* u ochotników płci żeńskiej, stosujących omeprazol, simwastatynę i midazolam jako modelowe substraty, interakcja drospirenonu w dawce 3 mg z metabolizmem innych substancji aktywnych jest mało prawdopodobna.

Inne interakcje

U pacjentek z niewydolnością nerek jednoczesne przyjmowanie drospirenonu i inhibitorów ACE lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie wykazało istotnego wpływu na poziom potasu w surowicy. Nie badano natomiast skutków jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Ellanite i antagonistów

aldosteronu lub diuretyków oszczędzających potas. W tym przypadku należy sprawdzić stężenie potasu w surowicy w ciągu pierwszego cyklu leczenia. Patrz także punkt 4.4.

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, na przykład parametry biochemiczne wątroby, tarczycy, czynności nerek i nadnerczy, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy, a także frakcje lipidowe, lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry koagulacji i fibrynolizy. Zmiany zasadniczo mieszczą się w prawidłowym zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon powoduje wzrost aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w osoczu, wywołane jego niewielką aktywnością anty-mineralokortykosteroidową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przeciwwskazane jest przyjmowanie produktu leczniczego Ellanite w ciąży.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Ellanite pacjentka zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie odstawić produkt leczniczy. Obszerne badania epidemiologiczne wykazały brak podwyższonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę oraz brak wpływu teratogenego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku ich nieświadomego przyjmowania w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały niepożądane skutki podczas ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych nie można wykluczyć występowania działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenia związane z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży nie przyniosły dowodów wskazujących na faktyczny niekorzystny wpływ u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ellanite w ciąży są zbyt skąpe, aby można było wyciągnąć z nich wnioski odnośnie do negatywnego wpływu produktu leczniczego Ellanite na przebieg ciąży oraz zdrowie płodu lub noworodka. Aktualnie brak jest odnośnych danych epidemiologicznych.

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

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość mleka, zmieniając jego skład. Dlatego zasadniczo stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane do czasu zakończenia karmienia piersią. Przy stosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wraz z mlekiem mogą uwalniać się małe ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów. Te ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykonano żadnych badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane u osób przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne omówiono w punkcie 4.4.

Zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ellanite:

Klasyfikacja układów i narządów (MedRA)	Częstość działań niepożądanych		
	Częste ≥ 1/100 do <1/10	Niezbyt częste ≥1/1000 do <1/100	Rzadkie ≥1/10 000 do < 1/1 000
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość, astma
Zaburzenia psychiczne	nastroje depresyjne	wzrost libido spadek libido	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch, otoskleroza
Zaburzenia naczyń	migrena	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	nudności	wymioty, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, egzema, świąd, łysienie	rumień guzowaty, rumień wysiękowy wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania, krwawienie śródcykliczne, ból piersi, tkliwość piersi, wydzielina pochwowa, kandydoza pochwy,	powiększenie piersi infekcja pochwy	wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zatrzymywanie płynów, wzrost masy ciała, spadek masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych i zakrzepów żylnych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przejściowego niedokrwienia mózgu, zakrzepów tętnicznych i zatorowości płucnej – opisanych szczegółowo w punkcie 4.4.

U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano wymienione poniżej poważne działania niepożądane, omówione w punkcie 4.4. Ostrzeżenie specjalne i przeciwwskazania do stosowania:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;
- tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa;
- nadciśnienie tętnicze;
- guzy wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, których związek ze stosowaniem doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych nie jest ewidentny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, epilepsja, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicy, żółtaczka cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż markery wątrobowe powrócą do normy.
- u pacjentek chorujących na wrodzony obrzęk naczynioruchowy, produkty zawierające estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku.

Częstość wykrywania raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest bardzo nieznacznie wyższa. Rak piersi występuje rzadko u kobiet poniżej 40 roku życia, zatem zwiększona liczba diagnoz jest mała w stosunku do całkowitego ryzyka zachorowania na raka piersi. Związek przyczynowy z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznany. Więcej informacji można znaleźć w punktach 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 181 C, 02-222 Warszawa Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie wystąpiły przypadki przedawkowania produktu leczniczego Ellanite. Na podstawie ogólnych doświadczeń zezłożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi można uznać, że przedawkowanie może skutkować: nudnościami, wymiotami, a u młodych dziewcząt nieznacznym krwawieniem z pochwy. Brak jest antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): Progestageny i estrogeny, dawki stałe

Kod ATC: G03AA 12

Wskaźnik skuteczności Pearl dla metody: 0,09 (górną granicę dwustronnego 95% przedziału ufności: 0,32).

Łączny wskaźnik Pearl (liczba niezamierzonych poczęć z powodu zawodności metody + winy pacjentki): 0,57 (górną granicę dwustronnego 95% przedziału ufności: 0,90).

Efekt antykoncepcyjny produktu leczniczego Ellanite opiera się na interakcji różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Ellanite jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, zawierającym etinylestradiol i drospirenon (progestagen). W dawkach leczniczych drospirenon posiada także właściwości przeciwoandrogenne i nieznaczną aktywność anty-mineralokortykosteroidową. Nie wykazuje aktywności estrogenowej, glikokortykosteroidowej ani anty-glikokortykosteroidowej. Te własności sprawiają, że profil farmakologiczny drospirenonu przypomina w dużej mierze naturalny hormon – progesteron.

Z badań klinicznych wynika, że niewielka aktywność anty-mineralokortykosteroidowa produktu leczniczego Ellanite powoduje nieznaczny efekt anty-mineralokortykosteroidowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie wchłania się szybko i niemal w całości. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynosi około 38 ng/ml i występuje około 1-2 godz. po połyknięciu pojedynczej tabletki. Biodostępność wynosi od 76 do 85 %. Przyjęcie tabletki w trakcie posiłku nie ma wpływu na biodostępność drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym poziom drospirenonu w surowicy spada, a jego okres półtrwania wynosi 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami surowicy, natomiast nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Tylko 3 do 5% łącznego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnej. Wywołany etinylestradiolem wzrost SHBG nie wpływa na wiązanie drospirenonu przez białka surowicy. Średnia objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon jest po podaniu doustnym w dużej mierze metabolizowany. Głównymi metabolitami w osoczu są kwasowa postać drospirenonu, powstała w wyniku otwarcia pierścienia laktonowego oraz 4,5-dihydrodrospirenono-3-siarczan, zaś oba te związki powstają bez udziału systemu cytochromu P450. Drospirenon jest w mniejszym zakresie metabolizowany przez cytochrom P450 3A4. W warunkach in vitro wykazano jego zdolność do hamowania tego enzymu oraz cytochromu P450 1A1, cytochromu P450 2C9 i cytochromu P450 2C19.

Eliminacja

Szybkość metabolicznego usuwania drospirenonu z surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon jest wydalany w niezmięnionej formie w ilościach śladowych. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem z szybkością wydalania od 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitu z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Warunki stanu równowagi

W cyklu leczenia maksymalne stężenia drospirenonu w surowicy w stanie równowagi wynoszące 70 ng/ml osiąga się po około 8 dniach leczenia. Poziomy drospirenonu w surowicy ulegają około 3-krotnemu przyrostowi, co wynika ze stosunku okresu półtrwania i odstępu między kolejnymi dawkami.

Populacje szczególne

Wpływ niewydolności nerek

Poziom drospirenonu w surowicy w stanie równowagi u kobiet z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny CLcr 50-80 ml/min) był porównywalny do notowanego u kobiet z prawidłową funkcją nerek. Poziom drospirenonu w surowicy u kobiet z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr 30-50 ml/min) był średnio o 37% wyższy w porównaniu do notowanego u kobiet z prawidłową funkcją nerek. Kobiety z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dobrze tolerowały leczenie drospirenonem. Leczenie drospirenonem nie powodowało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ niewydolności wątroby

W badaniu jednodawkowym klirens po podaniu doustnym (CL/F) spadł o około 50% u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do osób z prawidłową funkcją wątroby. Stwierdzony spadek klirensu drospirenonu u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie przekłada się na żadną widoczną różnicę w zakresie stężenia potasu w surowicy. Nawet przy współistniejącej cukrzycy i leczeniu spironolaktonem (dwa czynniki predysponujące do hiperkaliemii) nie stwierdzono wzrostu stężeń potasu w surowicy powyżej górnej granicy wartości referencyjnych. Można zatem uznać, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (Child-Pugh B).

Grupy etniczne

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce drospirenonu lub etinylostradiolu między kobietami rasy japońskiej i kaukaskiej.

Etinylostradiol

Wchłanianie

Etinylostradiol podany doustnie wchłania się szybko i w całości. Po podaniu 30 µg szczytowe stężenie w osoczu rzędu 100 pg/ml występuje w 1-2 godz. po przyjęciu produktu leczniczego. Etinylostradiol ulega silnemu efektowi pierwszego przejścia, który charakteryzuje się dużą zmiennością międzyosobniczą. Biodostępność bezwzględna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji etinylostradiolu wynosi 5 l/kg, zaś wiązanie z białkami osocza wynosi około 98%. Etinylostradiol pobudza syntezę wątrobową SHBG i CBG. W trakcie leczenia 30 µg etinylostradiolu stężenie SHBG w osoczu wzrasta z 70 do około 350 nmol/l. Etinylostradiol w małych ilościach przechodzi do mleka kobiecego (0,02 % dawki).

Metabolizm

Etinylostradiol ulega metabolizmowi w całości (klirens metaboliczny w osoczu: 5 ml/min/kg).

Eliminacja

Etinylostradiol nie jest wydalany w niezmienionej postaci w istotnej ilości. Metabolity etinylostradiolu są wydalane w moczu i z żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dnia. Okres półtrwania usuwania wynosi 20 godzin.

Warunki stanu równowagi

Warunki stanu równowagi są osiągane w trakcie drugiej połowy cyklu leczenia, a poziomy etinylostradiolu w surowicy przyrastają o współczynnik od 1,4 do 2,1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt laboratoryjnych skutki podawania drospirenonu i etinylostradiolu ograniczały się do związanych z uznanym działaniem farmakologicznym. W szczególności badania toksycznego wpływu na

rozmród wykazały toksyczność dla embrionów i pódów u zwierząt, specyficzną dla gatunku. W przypadku narażenia przekraczającego występujące u osób stosujących produkt leczniczy Ellanite zaobserwowano wpływ na orientację seksualną u pódów szczyrzyc, ale nie u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon K30, magnezu stearynian

Powłoka: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, olej bawełniany uwodorniony, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania:

21 tabletek powlekanych

3 x 21 tabletek powlekanych

6 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcje dotyczące usuwania i przygotowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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