

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cleonita, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane (tabletki aktywne):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 44 mg laktozy jednowodnej.

4 białe tabletki powlekane placebo (nieaktywne):

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 89,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki aktywne: różowe, płaskie, okrągłe tabletki powlekane, o wymiarach 5,7 x 3,5 mm.

Tabletki placebo: białe, płaskie, okrągłe tabletki powlekane, o wymiarach 5,7 x 3,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki trzeba przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie konieczności niewielką ilością płynu. Tabletki przyjmuje się w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć kolejnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania.

Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie po 2-3 dniach po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (z ostatniego rzędu blistra) i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Cleonita

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego pacjentki (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie Cleonita najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletką zawierająca substancje czynne) poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletki placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego (plastra) przyjmowanie produktu Cleonita zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka zawierająca tylko progestagen, iniekcje, implant) lub systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety stosujące minitabletkę zawierającą tylko progestagen, mogą rozpocząć stosowanie produktu w dowolnym dniu cyklu (kobiety stosujące implant lub system wewnątrzmaciczny mogą rozpocząć stosowanie produktu w dniu ich usunięcia, a kobiety stosujące iniekcje – w dniu planowanej kolejnej iniekcji) Niemniej jednak we wszystkich takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej barierowej metody antykoncepcyjnej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcyjnej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak wcześniej doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Tabletki placebo z ostatniego rzędu (4-tego rzędu) opakowania blistrowego mogą zostać pominięte.

Nie mniej jednak należy je usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia **tabletki zawierającej substancję czynną**:

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie uległa zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po tym jak przypomni sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Zalecana przerwa w przyjmowaniu tabletek niezawierających hormonów to 4 dni, nie wolno nigdy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. 7 dni ciągłego nieprzerwanego przyjmowania tabletek jest konieczne do odpowiedniego hamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki.

W oparciu o przedstawione informacje w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących porad:

– Dzień 1.-7.

Pacjentka, kiedy przypomni sobie o pominiętej dawce, powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę nawet, jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu pozostało do fazy stosowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

– Dzień 8.-14.

Pacjentka, kiedy przypomni sobie o pominiętej dawce, powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę nawet, jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

– Dzień 15.-24.

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się fazę przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, wszystkie tabletki przyjęto prawidłowo. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji, oraz że przez 7 kolejnych dni powinna także stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka, kiedy przypomni sobie o pominiętej dawce, powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę nawet, jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze aż do zużycia wszystkich aktywnych tabletek. Cztery tabletki placebo z ostatniego rzędu opakowania blistrowego muszą zostać zniszczone. Następny blister należy rozpocząć od razu. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek aktywnych z drugiego blistra zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.

2. Pacjentce można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek aktywnych z bieżącego blistra. Następnie kobieta powinna przyjąć tabletki placebo z ostatniego rzędu opakowania blistrowego przez okres do 4 dni, wliczając te, w których pominięła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli pacjentka pominięła tabletki i w fazie przyjmowania tabletek placebo nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki), może dojść do zmniejszenia wchłaniania produktu i w takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki aktywnej wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć nową (zastępczą) tabletkę. W miarę możliwości nową tabletkę należy przyjąć w okresie do 24 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletki. Jeżeli upłynie ponad 24 godziny od przyjęcia tabletki, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie życzy sobie zmiany schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego blistra.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć przyjmowanie tabletek placebo z bieżącego opakowania i bezpośrednio przystąpić do stosowania tabletek produktu Cleonita z kolejnego blistra. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki aktywne, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie, po zakończeniu fazy przyjmowania tabletek placebo, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu Cleonita.

Kobietom, które zamierzają przesunąć krwawienie z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższej fazy przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu

- Występowanie lub ryzyko żyłnej 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywne 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - tętniczne 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 niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczeniowe)
 - 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
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Podejrzenie obecności lub obecność nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie Cleonita z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z pacjentką zasadność stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, przed podjęciem przez nią decyzji o stosowaniu produktu. 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 Cleonita.

Należy także rozważyć zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Wówczas ze względu na teratogenność leków przeciwzakrzepowych (kumaryn), należy rozpocząć stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji.

- 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, norgestimant lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Cleonita może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego**

ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Cleonita, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej 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).

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

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnej 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.

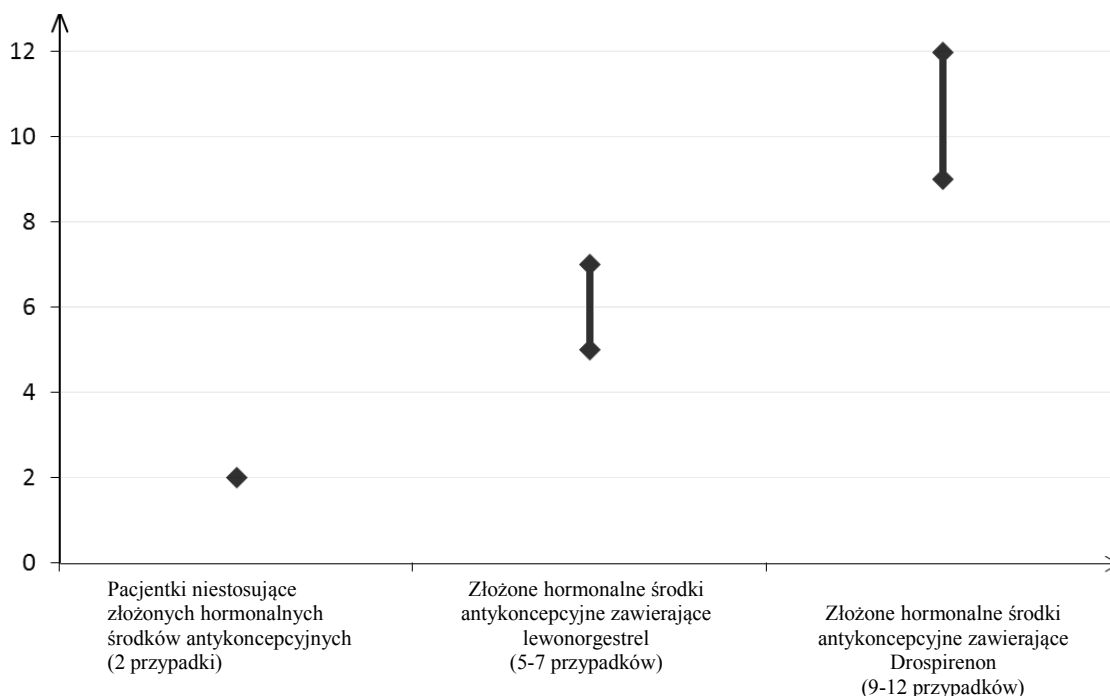
¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne możliwy jest wzrost liczby przypadków zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, p. wątrobowych, kręgowych, 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).

Stosowanie produktu leczniczego Cleonita 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	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania

<p>neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Cleonita nie przerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej 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 żylnej 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 spłylenia 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. „spłylenie 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.

Jeżeli zamknięcie naczyń 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 niedokrwienego, 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 Cleonita 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 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.

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, ociążałość, 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, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe (>5 lat) stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, ale trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, w tym zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczące zwiększenie ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, wzrost liczby rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie.

U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz, z jeszcze mniejszą częstością, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu

krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia ciężkiego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Zwiększenie aktywności AIAT

Podczas badań klinicznych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5) wystąpiło zwiększenie aktywności AIAT w surowicy wyższe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Takie zwiększenie aktywności AIAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3. i 4.5).

– Inne zaburzenia

Składową progestagenową produktu Cleonita jest substancja o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Tym niemniej w jednym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, stwierdzono niewielkie, nieznaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też podczas pierwszego cyklu leczenia zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek i ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy ponad wartości prawidłowe przed leczeniem oraz w szczególności podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz również punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczk cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Chociaż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradolu). Tym niemniej należy starannie kontrolować stan pacjentek z cukrzycą, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki nasilenia depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Każda różowa tabletki tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej w tabletkce, każda biała tabletki zawiera 89,5 mg laktozy jednowodnej w tabletkce. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujące dietę bezlaktozową nie powinny przyjmować tego produktu..

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Cleonita należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Cleonita 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 zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjenta i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstość oraz charakter badań należy dobrać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, uwzględniając różnice osobnicze.

Należy wyjaśnić kobiecie, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku, np. pominięcia tabletki aktywnej (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas przyjmowania tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych

miesiącach stosowania tabletek. Dlatego też ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

Jeżeli krwawienia międzymiesiączkowe utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesiączkowe, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w fazie stosowania tabletek placebo nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2 prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej, jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w przerwie między przyjmowaniem tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi leków przepisywanych do jednoczesnego stosowania.

– Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Cleonita
Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie to trwa dłużej niż przyjmowanie aktywnych tabletek z bieżącego opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, tabletki placebo należy wyrzucić i rozpocząć następne opakowanie zaraz po poprzednim.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV - rytonawir, newirapina, efawirenz, oraz prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

– Wpływ produktu Cleonita na inne produkty lecznicze
Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyna) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi, stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych leków jest niewielkie.

Interakcje farmakodynamiczne

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny może zwiększyć ryzyko podwyższenia aktywności AlAT (patrz punkty 4.3. i 4.5). Dlatego pacjentki, które stosują Cleonita muszą stosować inne metody zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii tym skojarzeniem leków. Cleonita może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tym skojarzeniem leków.

– Inne rodzaje interakcji
Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem Cleonita oraz antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

– Wyniki badań laboratoryjnych
Steroidowe środki antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon wywołuje zwiększenie aktywności reninowej osocza i, dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększenie stężenia aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Cleonita nie jest wskazane u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Cleonita, powinna bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu ryzyka wad rozwojowych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne we wczesnej ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Cleonita u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by przesądzać o stwierdzeniu negatywnego wpływu tego produktu na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Cleonita należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby 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 i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

Wpływ na płodność

Cleonita jest wskazana w zapobieganiu ciąży. W celu uzyskania informacji na temat powrotu płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania złożonego produktu zawierającego drospirenon i etynyloestradiol, zgłoszono następujące działania niepożądane:

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości występowania przedstawiono w oparciu o wyniki badań klinicznych. W celu opisanego określonej reakcji zastosowano najbardziej odpowiedni termin klasyfikacji MedDRA oraz jego synonim i stany powiązane.

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

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

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

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Cleonita jako doustnej antykoncepcji lub w leczeniu umiarkowanego trądziku pospolitego, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje alergiczne	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększony apetyt, jadłowstręt, hiperkaliemia, hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość zaburzenia snu	brak orgazmu, bezsensowność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy parestezje	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie	
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek, zespół suchego oka, zaburzenia oka	
Zaburzenia serca			tachykardia	

Zaburzenia naczyniowe		migrena, żylaki, nadciśnienie tętnicze	zapalenie żył, zaburzenia naczyniowe, krwawienie z nosa, omdlenie, żylna choroba zakrzepowo – zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo – zatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, biegunka	powiększenie brzucha, zaburzenia żołądkowo- jelitowe, uczucie pełności w żołądku i jelitach, przepuklina rozworu przełykowego, kandydoza jamy ustnej, zaparcie, suchość jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			ból w okolicy pęcherzyka żółciowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, świąd, wysypka	ostuda, egzema, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, zaburzenia skóry, rozstępy skóry, kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło, guzek skórny	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, krwotok maciczny*, brak miesiączki	kandydoza pochwy ból w obrębie miednicy, powiększenie piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata, krwawienie z macicy/pochwy*, wydzielina z narządów płciowych, uderzenia gorąca, zapalenie pochwy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki skąpe i krótkotrwałe miesiączki, krwotok miesiączkowy, suchość pochwy, nieprawidłowy obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolau, zmniejszenie popędu płciowego	bolesny stosunek płciowy, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku, krwawienie z odstawienia, torbiel piersi, rozrost tkanek piersi, nowotwór piersi, polip szyjki macicy, zanik endometrium, torbiel jajnika, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, wzmoczone pocenie, obrzęki (uogólniony obrzęk, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy)	zmęczenie	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

*nieregularne krwawienia zwykle ustępują podczas dalszego leczenia

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych:

- zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo – zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej obserwowano u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, co zostało przedstawione bardziej szczegółowo w punkcie 4.4
- nadciśnienie tętnicze
- nowotwory wątroby

- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z wywołaniem lub nasileniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicy, żółtaczki cholestatycznej.
- ostuda
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogennego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5)

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub 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

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu zawierającego drospirenon i etynyloestradiol. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek aktywnych mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje odtrutka, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, produkty złożone.
Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,85).
Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronna 95% granica ufności: 1,3).

Działanie antykoncepcyjne produktu Cleonita jest wynikiem interakcji kilku różnych czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Schemat 24-dniowy wykazał lepszą supresję rozwoju pęcherzyków w badaniu hamowania owulacji przeprowadzonym w 3 cyklach miesięczkowych, porównującym drospirenon 3 mg+etynyloestradiol 0,02 mg w schemacie 21-dniowym i 24-dniowym. Po świadomym zastosowaniu błędnego dawkowania w trzecim cyklu miesięczkowym wykazano większy odsetek czynności owulacyjnej u kobiet stosujących schemat 21-dniowy w porównaniu do kobiet stosujących schemat 24-dniowy. Po zakończeniu leczenia, aktywność jajników wróciła do poziomu sprzed leczenia u 91,8% kobiet, które stosowały schemat 24-dniowy.

Produkt Cleonita jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen: drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie antymineralokortykosteroidowe. Natomiast nie ma właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego działania antymineralokortykosteroidowego produktu Cleonita wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu zawierającego etynyloestradiol z drospirenonem u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą.

Po sześciu miesiącach leczenia, w porównaniu z placebo, produkt wykazał statystycznie istotnie większą redukcję zmian zapalnych na poziomie 15,6% (49,3% wobec 33,7%), zmian niezapalnych na poziomie 18,5% (40,6% wobec 22,1%) i ogólnej liczby zmian na poziomie 16,5% (44,6% wobec 28,1%). Dodatkowo wykazano o 11,8% (18,6% wobec 6,8%) więcej przypadków ocenionych jako „czysty” lub „prawie czysty” zgodnie ze skalą Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml, osiągnięte jest po około 1-2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76% do 85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega jednofazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin.

Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Jedynie 3-5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie aktywności SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania następujących cytochromalnych układów enzymatycznych: P450 1A1, P450 2C9 i P450 2C19.

Wydalanie

Klirens drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg mc. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml, występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek.

Specjalne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr} , wynoszący 50-80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenia drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{kr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu lub etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i pochodzącymi z Japonii.

Etynyloestradiał

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. U około 25%

badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu, podczas gdy w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Etynyloestradiol jest silnie ale nieswoiście wiązany przez albuminę (około 98,5% etynyloestradiolu) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG i CBG. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg mc.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 5 ml/min/kg mc.

Wydalenie

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów w moczu i w żółci, w stosunku 4:6. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działania farmakologiczne. W analizie toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie zawierającym drospirenon i etynyloestradiol odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów, ale tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki aktywne (tabletki różowe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa
Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki placebo (tabletki białe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminum, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki aktywne + 4 tabletki placebo)
2 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki aktywne + 4 tabletki placebo)
3 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki aktywne + 4 tabletki placebo)
6 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki aktywne + 4 tabletki placebo)
13 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki aktywne + 4 tabletki placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Íslandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21873

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.2014 r.

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

27.07.2017