

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sofiperla, 0,075 mg + 0,03 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 0,075 mg gestodenu (*Gestodenum*) i 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 59,12 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, białe tabletki o średnicy około 5,7 mm z wytłoczeniem „C” po jednej stronie i „33” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania

Pacjentki, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Można rozpocząć przyjmowanie tabletek w 2-5 dniu cyklu, ale w tym przypadku przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej, barierowej metody antykoncepcyjnej.

Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (doustny złożony środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy, pierścień dopochwowy lub system transdermalny, plaster)

Pacjentka powinna przyjąć pierwszą tabletkę produktu leczniczego Sofiperla następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż następnego dnia po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub po przyjmowaniu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu

lecniczego Sofiperla najlepiej w dniu usunięcia plastra lub pierścienia, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, iniekcja, implant lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)

Zmiana z minitabletki może być dokonana w dowolnym dniu. Pierwszą tabletkę należy przyjąć 1 dzień po przyjęciu minitabletki z dowolnego dnia. W przypadku zmiany z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen, przyjmowanie produktu leczniczego Sofiperla należy rozpocząć w dniu usunięcia implantu lub systemu. Jeśli stosowano iniekcję, przyjmowanie produktu leczniczego Sofiperla należy rozpocząć w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. We wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowej metody barierowej przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Informacja dla kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6.

Należy poinformować pacjentkę, aby rozpoczęła przyjmowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych pomiędzy 21 a 28 dniem po porodzie, jeśli nie karmi piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli jednak doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna nie uległa zmniejszeniu. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a pozostałe tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek pomocne mogą być dwie poniższe zasady.

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nigdy nie może być dłuższa niż 7 dni.
2. Aby uzyskać odpowiednie zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, należy przyjmować tabletki bez przerwy przez 7 dni.

Zatem zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek:

Tydzień 1

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jednocześnie, przez 7 kolejnych dni należy stosować barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywę. Jeśli w ciągu minionych 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej jest do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli 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 metod antykoncepcyjnych. Jednak, jeśli tak nie było lub jeśli pominięto więcej niż 1 tabletkę, pacjentka powinna przez 7 kolejnych dni stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywę.

Tydzień 3

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej ze względu na zbliżający się okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej można jednak zapobiec poprzez odpowiednie dawkowanie tabletek. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, stosowano właściwe dawkowanie. W przeciwnym wypadku należy poinformować pacjentkę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez kolejnych 7 dni powinna stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywę.

1. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Pacjentka po przyjęciu ostatniej tabletki z bieżącego opakowania powinna rozpocząć natychmiast kolejne opakowanie, co oznacza pominięcie przerwy pomiędzy opakowaniami. Najprawdopodobniej nie wystąpi krwawienie z odstawienia aż do czasu ukończenia kolejnego opakowania, jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne podczas przyjmowania tabletek.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku należy zrobić 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, włączając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego opakowania.

W przypadku braku krwawienia z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie może nie być całkowite i w takim przypadku wymagane są dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeśli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć dodatkową (zastępczą) tabletkę. Jeśli to możliwe, dodatkowa tabletką powinna zostać przyjęta w ciągu 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, należy zastosować się do zaleceń dotyczących pominięcia tabletki, jak podano w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeśli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego blistra.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć kolejne opakowanie produktu leczniczego Sofiperla bez stosowania przerwy w przyjmowaniu tabletek. Wydłużanie tego okresu może trwać według potrzeby do zakończenia drugiego opakowania. Podczas wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu leczniczego Sofiperla. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić przerwę o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że podczas przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia oraz plamienia śródcykliczne (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Droga podania

Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i w czasie którego wystąpi krwawienie z odstawienia. Krwawienie zaczyna się zwykle drugiego lub trzeciego dnia od przyjęcia ostatniej tabletki i może nie ustąpić przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną 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 lub przebyte (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 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
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów hormonozależnych (np. narządów płciowych lub piersi)
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby, do momentu uzyskania prawidłowych wartości testów czynności wątroby
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

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 Sofiperla.

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 Sofiperla.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy przerwać stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, należy zastosować odpowiednią alternatywną antykoncepcję, ze względu na teratogenne działanie leczenia przeciwzakrzepowego (kumaryny).

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, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Sofiperla może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sofiperla, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, 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 gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet² stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

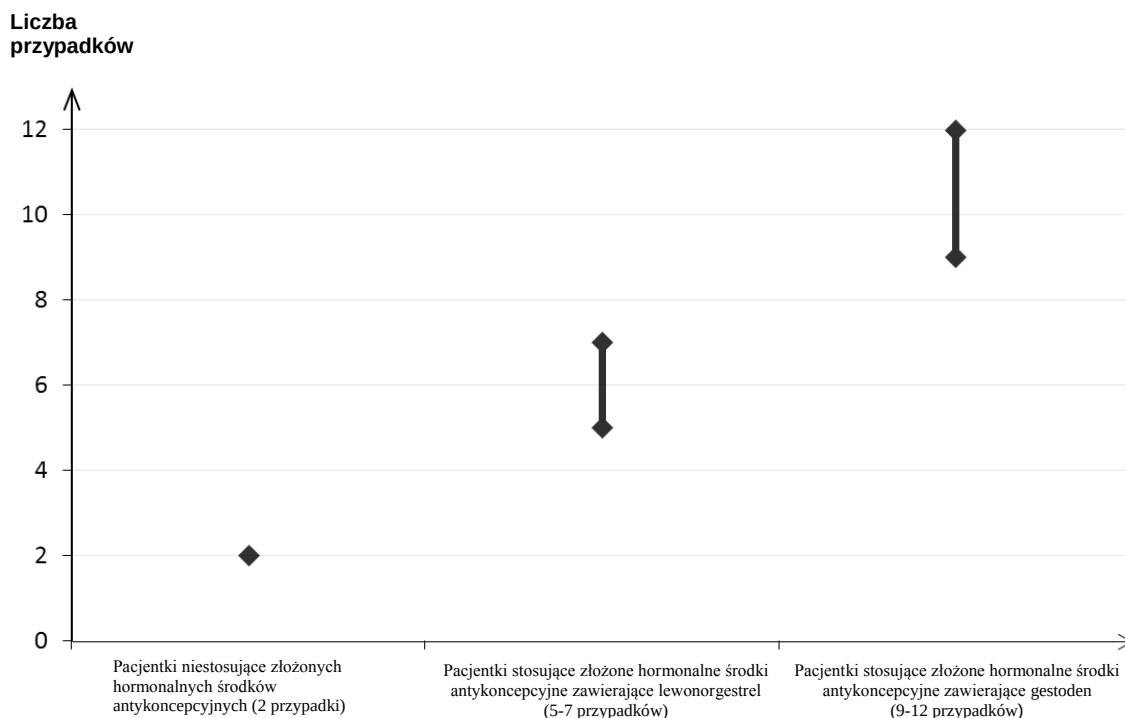
W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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 w okresie jednego 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 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 Sofiperla 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, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W takich sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.

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 Sofiperla nie przerwano 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 żylaków 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 przypadku 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 tkiwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia,
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

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

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

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

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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie papierosów	Należy pouczyć pacjentki, aby nie paliły papierosów, 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 tętniczych 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 pacjentka powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia napadów 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 tętniczych 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 zdrtwienie 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

- nagle, 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 mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, ciężaru, 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 duszność
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

Rak szyjki macicy

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, ale w dalszym ciągu nie wykazano w jakim stopniu na to ryzyko mają wpływ zachowania seksualne i inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Rak piersi

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego ($RR=1,24$) 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, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Powyższe badania nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Przypuszczalnie zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów.

Nowotwory wątroby

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach zgłaszano łagodne i złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te mogły być przyczyną zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Inne stany

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

W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Sofiperla, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do upośledzenia metabolizmu hormonów steroidowych.

Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia. Jeśli podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych rozwinie się utrwalone, klinicznie istotne nadciśnienie należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego i wdrożyć leczenie przeciwnadciśnieniowe. Jeżeli potrzeba, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno podczas ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego, szczególnie u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Podczas stosowania złożonych środków antykoncepcyjnych zaobserwowano pogorszenie endogennej depresji, padaczki (patrz punkt 4.5 Interakcje), choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie nietolerancji glukozy. Należy dokładnie monitorować kobiety z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą przyjmujące złożone doustne środki antykoncepcyjne.

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Sofiperla nie należy przyjmować preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), z powodu ryzyka zmniejszenia stężenia leku w osoczu krwi, a tym samym zmniejszenia skuteczności działania produktu leczniczego Sofiperla (patrz punkt 4.5).

Biegunka i/lub wymioty mogą zmniejszać wchłanianie hormonu, co może prowadzić do obniżenia stężeń hormonu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Sofiperla zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Wymagane badania/konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Sofiperla należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i wykluczyć ciążę. 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 Sofiperla w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić pacjentce dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku pominięcia tabletki, zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Ocena nieregularnych krwawień ma sens dopiero po okresie adaptacyjnym wynoszącym około 3 cykli.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka może obejmować także łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych pacjentek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Jednak, jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w przerwie nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami o lekach stosowanych jednocześnie w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

– Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Sofiperla
Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych oraz krwawienia przełomowego i/lub nieskuteczności antykoncepcji.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna występuje na ogół w ciągu kilku tygodni, ale może utrzymywać się przez około 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia.

Leczenie krótkotrwałe

Pacjentki leczone lekami indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować – oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego – barierową metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji. Metoda barierowa powinna być stosowana przez cały okres przyjmowania obu leków, jak również przez 28 dni po zaprzestaniu leczenia lekami indukującymi enzymy.

W przypadku gdy okres leczenia przekracza okres stosowania jednego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następne opakowanie należy zacząć natychmiast, nie robiąc przerwy w stosowaniu doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długotrwałe

W przypadku pacjentek będących w trakcie długotrwałej terapii lekami indukującymi enzymy zaleca się zastosowanie innej niż hormonalna skutecznej metody antykoncepcji.

W literaturze opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszenie skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymów wątrobowych), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (rytonawir, newirapina i efawirenz), prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramid oraz produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

W przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiele kombinacji z inhibitorami proteazy HIV oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym kombinacje z inhibitorami HC może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenów lub progestyn w osoczu. Efekt netto tych zmian może mieć znaczenie kliniczne w niektórych przypadkach.

W związku z tym należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego jednocześnie stosowanych leków w leczeniu HIV/HCV w celu określenia potencjalnych interakcji oraz wszelkich związanych z tym zaleceń. W razie wątpliwości kobiety przyjmujące inhibitor proteazy lub nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia estrogenów, progesteronu lub obu.

Podczas jednoczesnego stosowania etorkoksybu w dawce 60 mg do 120 mg na dobę ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi 0,035 mg etynyloestradiolu obserwowano wzrost stężenia etynyloestradiolu 1,4 do 1,6 krotnie.

– Wpływ Sofiperla na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą zaburzać metabolizm innych produktów leczniczych. Może to spowodować zarówno zwiększenie (np. cyklosporyna), jak i zmniejszenie (np. lamotrygina) stężenia tych substancji w osoczu i tkankach.

Badania kliniczne wykazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2 prowadząc do słabego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) wzrostu ich stężenia we krwi.

– Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Sofiperla nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli podczas stosowania produktu leczniczego Sofiperla pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogenne, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne nieumyślnie przyjmowano w ciąży.

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

Karmienie piersią

Środki antykoncepcyjne zawierające steroidy mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego. Zgłaszano pojedyncze działania niepożądane u dzieci, w tym żółtaczkę i powiększenie piersi. W związku z tym nie zaleca się stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych przez matki karmiące, aż do czasu odstawienia dziecka od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sofiperla nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, które zostały szczegółowo opisane w punkcie 4.4.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>1/10) były: nieregularne krwawienia, nudności, zwiększenie masy ciała, tkliwość piersi i ból głowy. Zwykle występowały one na początku leczenia i były przemijające.

Przyjmowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych było również związane ze:

- zwiększeniem ryzyka śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy
- zwiększeniem ryzyka rozpoznania raka piersi. Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy przypadków występowania raka piersi ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dodatkowe informacje zostały wymienione w punktach 4.3 oraz 4.4.
- zwiększeniem ryzyka łagodnych nowotworów wątroby (np. ogniskowy rozrost guzkowy, gruczolak wątroby)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie pochwy, w tym kandydoza				

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					Rak wątrobowokomórkowy	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne/rzekomofilaktyczne, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczyń i ciężkich reakcji z objawami oddechowymi i krążeniowymi	Zaostrzenie liszaja rumieniowatego układu	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperlipidemia, zmiany apetytu (wzrost lub spadek)	Nietolerancja glukozy	Zaostrzenie porfirii	
Zaburzenia psychiczne		Zmiany w popędzie seksualnym, zmiany nastroju, w tym depresja i drażliwość				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy włączający migrenę	Nerwowość, zawroty głowy			Zaostrzenie objawów płasawicy	
Zaburzenia oka		Podrażnienie wywołane noszeniem soczewek kontaktowych, zaburzenia widzenia			Zakrzepica naczyń siatkówki*, zapalenie nerwu wzrokowego	

Zaburzenia ucha i błędnika				Otoskleroza		
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica zatorowa tętnic	Pogłębienie żyłaków	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, ból brzucha	Skurcze brzucha, wzdęcia		Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego	Choroba zapalna jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Żółtaczka cholestatyczna	Choroby pęcherzyka żółciowego, w tym kamica żółciowa **	Uszkodzenie komórek wątroby (np zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Wysypka, ostuda (melazma), która może się utrzymywać, nadmierne owłosienie, łysienie	Rumień guzowaty	Rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zespół hemolityczno-mocznicowy	

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienia/plamienia	Nieregularne krwawienia, brak miesiączki, skąpe miesiączki, ból piersi, tkliwość, powiększenie piersi, zmiany wydzieliny pochwy, bolesne miesiączki, zmiany w menstruacji zmiany nadżerki szyjki macicy i zmiany wydzieliny szyjki macicy				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zatrzymanie płynów/ obrzęk				
Badania diagnostyczne		Zmiany masy ciała (wzrost lub spadek)	Wzrost ciśnienia krwi, zmiany stężenia lipidów w surowicy obejmujące hipertriglicerydemię			

* Zapalenie nerwu wzrokowego może prowadzić do częściowej lub całkowitej utraty widzenia.

** Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą pogorszyć istniejącą chorobę pęcherzyka żółciowego oraz przyspieszyć rozwój tej choroby u kobiet, u których jej przebieg był wcześniej bezobjawowy.

Interakcje

Interakcje z innymi lekami (powodującymi indukowanie enzymów) mogą powodować krwawienie przełomowe i/lub nieskuteczność antykoncepcji (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 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.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania środków antykoncepcyjnych u dorosłych i dzieci mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, tkliwość piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność/zmęczenie, u kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia. Nie istnieje antidotum, dalsze postępowanie w przypadku przedawkowania powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego, progestageny i estrogeny jako produkty złożone
Kod ATC: G03 AA10

Całkowity wskaźnik Pearl'a (ciąże spowodowane niepowodzeniem metody + ciąży spowodowane nieprawidłowym stosowaniem przez pacjentkę) dla gestodenu z etynyloestradiolem, 75 mikrogramów + 30 mikrogramów wynosi 0,325 (górna granica 95% przedziału ufności: 0,51). Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody wynosi 0,08 (górna granica 95% przedziału ufności: 0,29). Skuteczność antykoncepcyjna złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest wynikiem interakcji pomiędzy różnymi czynnikami. Najważniejszymi z tych czynników są hamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gestoden

Wchłanianie

Gestoden podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie leku w surowicy krwi występuje po około 1 godzinie i wynosi 4 ng/ml. Biodostępność gestodenu wynosi około 99%.

Dystrybucja

Gestoden jest związany z albuminami surowicy krwi i globulinami wiążącymi hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Tylko 1-2% całkowitego stężenia gestodenu w surowicy występuje w stanie wolnym, podczas gdy 50-70% jest specyficznie związane z globulinami wiążącymi hormony płciowe. Etynyloestradiol zwiększa stężenie globulin wiążących hormony płciowe w surowicy krwi, powodując tym samym zwiększenie frakcji gestodenu związanego z globulinami wiążącymi hormony płciowe i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji dla gestodenu wynosi 0,7 l/kg mc.

Metabolizm

Gestoden jest całkowicie metabolizowany za pośrednictwem znanych szlaków metabolizmu steroidów. Jego klirens z surowicy wynosi około 0,8 ml/min/kg mc. Po podaniu gestodenu w skojarzeniu z etynyloestradiolem nie stwierdzono bezpośrednich interakcji.

Eliminacja

Stężenie gestodenu w surowicy krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi 12-15 godzin. Gestoden nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Stosunek metabolitów w moczu do metabolitów w żółci wynosi 6:4, a ich okres półtrwania wynosi około 1 doby.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Farmakokinetyka gestodenu jest zależna od stężenia globulin wiążących hormony płciowe, które zwiększa się 3-krotnie, jeżeli jednocześnie z gestodenum przyjmuje się etynyloestradiol. W czasie przyjmowania leku raz na dobę, jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 4-krotnie i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu leczenia.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy krwi wynosi około 80 pg/ml i występuje w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność w wyniku sprzęgania przed przedostaniem się do krążenia ogólnego oraz metabolizmu pierwszego przejścia wynosi około 60% .

Dystrybucja

Podczas karmienia piersią, 0,02% dawki dobowej przyjętej przez matkę przenika do mleka. Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), ale niespecyficznie związany z albuminami osocza i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia SHBG. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedogólnoustrojowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji, ale wiele powstających hydroksylowych i metylowych metabolitów występuje w postaci wolnej oraz jako glukuroniany i siarczany w postaci sprzężonej. Klirens metaboliczny wynosi około 5 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi zmniejsza się w dwóch fazach, z okresem półtrwania wynoszącym 24 godziny w drugiej fazie. Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej, a jego metabolity wydalone są z moczem i z żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wynosi około 1 doby.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Osiągnięcie stanu stacjonarnego następuje po 3-4 dniach a stężenia etynyloestradiolu w surowicy są o 30-40% wyższe niż przy pojedynczej dawce.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etynyloestradiol i gestoden nie są genotoksyczne. Badania nad rakotwórczym działaniem etynyloestradiolu samego lub w skojarzeniu z różnymi progestagenami nie wykazały szczególnego zagrożenia dla kobiet, które stosowały je we wskazaniu do antykoncepcji. Jednak należy podkreślić, że hormony płciowe mogą stymulować rozwój pewnych hormonozależnych tkanek oraz nowotworów.

Badania nad toksycznym wpływem etynyloestradiolu samego lub w skojarzeniu z progestagenami na płodność, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania nie ujawniły występowania działań niepożądanych u ludzi, jeśli produkt był stosowany zgodnie z zaleceniami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Polakrylina potasowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty do lekko opalizującego blister PVC/PVDC/Aluminium.

Do blistra dołączone jest etui do przechowywania blistra.

Wielkości opakowań:

1 x 21 tabletek

3 x 21 tabletek

6 x 21 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22324

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

09.03.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.12.2016