

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lalea, 0,03 mg + 3 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki zawiera 72 mg laktozy jednowodnej, 0,120 mg tartrazyny (E102) lak oraz 0,032 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) lak.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągłe, żółte, dwuwypukłe tabletki o średnicy 6.00 mm, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem '143' i gładką powierzchnią na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu produktu Lalea powinno się uwzględnić indywidualne bieżące czynniki ryzyka dla danej kobiety, szczególnie w odniesieniu do żyłnej choroby zakrzepowatozatorowej (ŻChZZ) oraz tego, w jaki sposób ryzyko ŻChZZ przy stosowaniu produktu Lalea jest porównywalne z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.3 i 4.4)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Podanie doustne.

Jak stosować Lalea

Tabletki trzeba przyjmować codziennie o tej samej porze, w razie konieczności popijając płynem, w

kolejności pokazanej na opakowaniu blistrowym. Przyjmuje się jedną tabletkę na dzień przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie rozpoczyna się po 7-dniowej przerwie, w trakcie której zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. Zazwyczaj krwawienie rozpoczyna się drugiego lub trzeciego dnia tygodniowej przerwy i może nie ustać przed rozpoczęciem kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Lalea

- Jeżeli nie stosowano hormonalnego środka antykoncepcyjnego w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie produktu Lalea można rozpocząć w pierwszym dniu cyklu (to znaczy w pierwszym dniu menstruacji).

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (COC), krążka dopochwowego lub transdermalnego plastra)

Można rozpocząć stosowanie leku Lalea następnego dnia po przyjęciu ostatniej czynnej tabletki (tabletki zawierającej substancje czynne) z poprzedniego opakowania, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu okresu bez tabletek poprzedniego produktu antykoncepcyjnego lub po ostatniej tabletkce placebo poprzedniego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku zmiany ze złożonego antykoncepcyjnego krążka dopochwowego lub plastra, najlepiej rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lalea w dniu ich usunięcia, ale nie później niż w dniu, w którym wypada termin ich zastosowania.

- Zmiana ze stosowania metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, również nazywane minitabletkami, zastrzyki, implant lub wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS))

Zmianę ze stosowania metody wyłącznie progestagenowej można przeprowadzić w dowolnym dniu cyklu (w przypadku stosowania implantu lub wewnątrzmacicznego systemu hormonalnego, przyjmowanie produktu Lalea można rozpocząć w dniu jego usunięcia, a w przypadku iniekcji, przyjmowanie produktu należy rozpocząć w dniu następnego zaplanowanego wstrzyknięcia), ale we wszystkich tych przypadkach przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Pacjentka może rozpocząć stosowanie natychmiast. Stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych nie jest w tym przypadku konieczne.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku gdyby pacjentka zaczęła stosować produkt w okresie późniejszym, należy zalecić jej, przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek dodatkowe stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji. Gdyby jednak przed rozpoczęciem stosowania COC doszło do stosunku płciowego, należy wykluczyć ciążę albo pacjentka powinna poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeżeli minęło mniej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, ochrona przed ciążą nie jest zmniejszona. Tabletkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, a następnie przyjmować kolejne tabletki o zwykłej porze.

Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, ochrona przed ciążą może być zmniejszona. W postępowaniu w przypadku pominięcia dawki należy przestrzegać dwóch podstawowych zasad:

1. Przyjmowania tabletek nigdy nie wolno przerywać na dłużej niż 7 dni
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- 1. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem a regularnym okresem przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

- 3. tydzień

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki.

W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego bez robienia przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Powinna przerwać przyjmowanie tabletek na 7 dni, wliczając dni, w których pominięła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli pacjentka pominięła kilka tabletek i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy natychmiast przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Lalea, bez przerwy w przyjmowaniu tabletek. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Lalea należy powrócić po zwykłej 7-dniowej przerwie bez tabletek.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następną przerwę bez tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będzie występowało krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (CHC) nie należy stosować w razie występowania któregośkolwiek z wymienionych poniżej stanów.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej (ŻChZZ)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) (leczenie antykoagulantami) lub w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna).
 - Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, takie jak odporność na aktywowane białko C (w tym obecność czynnika V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Jeśli pacjentka wymaga zabiegu chirurgicznego i nie będzie chodziła przez długi czas (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z uwagi na obecność wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4)
- Ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (TChZZ)
 - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa - obecna lub w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objaw go zwiastujący (np. dusznica bolesna)
 - Schorzenie naczyniowo-mózgowe - udar mózgu obecnie lub w wywiadzie lub stan go zwiastujący (np. przemijający napad niedokrwienia mózgu, TIA)
 - Rozpoznana u pacjentki dziedziczna lub nabyta predyspozycja do zakrzepicy żyłnej, np. hiperhomocysteinemia i przeciwciała przeciwfosfolipidowe (przeciwciała przeciwkardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej z uwagi na obecność wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4), na przykład:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka, należy porozmawiać z pacjentką, zanim podejmie ona decyzję o stosowaniu produktu leczniczego Lalea.

W przypadku pogorszenia, nasilenia lub pojawienia się któregośkolwiek z wymienionych czynników ryzyka, kobieta powinna skontaktować się ze swoim lekarzem w celu ustalenia, czy należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lalea.

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji, gdy się ich nie stosuje. **Produkty zawierające lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron są powiązane z niższym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ. W przypadku innych produktów, takich jak Lalea, poziom tego ryzyka może zwiększać się do dwóch razy. Decyzję o stosowaniu jakiegokolwiek produktu innego niż taki, z którym wiąże się najniższe ryzyko ŻChZZ powinno się podejmować wyłącznie po omówieniu jej z pacjentką w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko ŻChZZ związane z produktem leczniczym Lalea, omówienia tego, w jaki sposób jej obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz poinformowania jej, że ryzyko zachorowania na ŻChZZ jest najwyższe w pierwszym roku stosowania. Istnieją też pewne dowody na to, że ryzyko zwiększa się przy ponownym rozpoczęciu przyjmowania CHC po przerwie w stosowaniu wynoszącej ponad 4 tygodnie.**

U kobiet, które nie stosują CHC i nie są w ciąży, u około 2 na 10 000 wystąpi ŻChZZ w okresie jednego roku. Jednak w poszczególnych przypadkach ryzyko to może być o wiele wyższe, w zależności od czynników ryzyka danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że na 10 000 kobiet stosujących CHC zawierające [progestagen] u 9-12 kobiet wystąpi ŻChZZ w ciągu jednego roku; natomiast w przypadku kobiet stosujących CHC zawierające lewonorgestrel liczba ta wynosi 6².

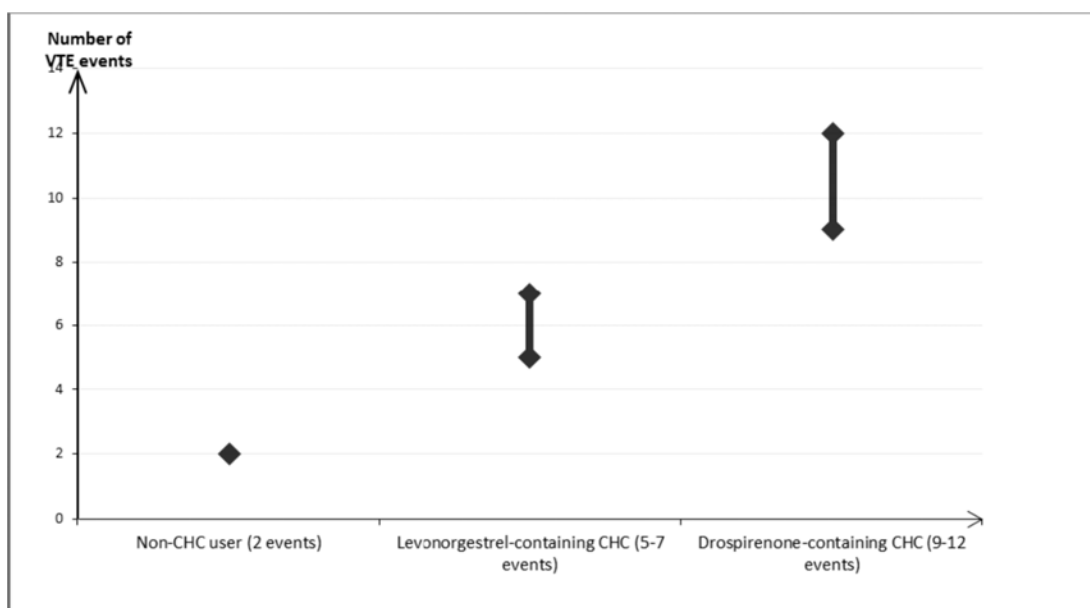
W obu przypadkach liczba zachorowań na ŻChZZ w roku jest niższa niż liczba szacowanych przypadków w okresie ciąży lub okresie poporodowym.

ŻChZZ może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

¹Dane te oszacowano na podstawie ogółu danych z badań epidemiologicznych przy użyciu względnego ryzyka dla poszczególnych produktów w porównaniu z CHC zawierającymi lewonorgestrel.

² Środkowy punkt rozkładu (średni punkt rozkładu) 5-7 na 10 000 kobiet lat, w oparciu o względne ryzyko dla CHC zawierających lewonorgestrel kontra niestosowanie ok. 2.3 do 3.6

Liczba zdarzeń ŻChZZ na 10 000 kobiet w jednym roku



Niezwykle rzadko odnotowano występowanie zakrzepicy u pacjentek stosujących CHC w innych naczyniach krwionośnych, np. w węzłach chłonnych wątroby, naczyniach tętniczych, naczyniach żylnych nerek lub siatkówki.

Czynniki ryzyka rozwoju ŻChZZ

Ryzyko powikłań zakrzepicy żylniej u stosujących CHC może znacząco wzrosnąć u pacjentek z dodatkowymi czynnikami ryzyka, szczególnie w przypadku wielu czynników ryzyka (patrz tabela).

Stosowanie produktu Lalea jest przeciwwskazane u kobiet z jednym poważnym lub licznymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy ryzyka poszczególnych czynników - w takim przypadku należy wziąć pod uwagę ryzyko całkowite. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za niepomyślny, nie należy przepisywać COC (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka rozwoju ŻChZZ

Czynnik ryzyka	Uwagi
----------------	-------

Otyłość (indeks masy ciała [BMI]powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko znacznie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Szczególnie ważne, jeżeli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie (w tym podróż samolotem (trwająca dłużej niż 4 godziny), poważna operacja kończyny dolnej, stopy lub miednicy, zabieg neurologiczny lub rozległe obrażenia Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin także może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ŻChZZ, szczególnie u kobiet z innymi czynnikami ryzyka	W takiej sytuacji zaleca się przerwanie stosowania plastra/pigułki/krażka (co najmniej cztery tygodnie przed planowaną operacją) i ponowne podjęcie stosowania dopiero na dwa tygodnie po kompletnym powrocie do ruchu. Należy stosować inną metodę antykoncepcji w celu zapobiegania niechcianej ciąży. Leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć, jeżeli nie przerwano stosowania produktu Lalea z wyprzedzeniem.
Pozytywny wywiad rodzinny (zakrzepica żylna u rodzeństwa lub osoby blisko spokrewnionej, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek COC, pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.
Inne medyczne schorzenia powiązane z ŻChZZ	Rak, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, zapalne choroby jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowata
Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat

Nie ma konsensusu co do potencjalnej roli żyłaków i zakrzepicy powierzchniowej w zapadaniu lub postępkach zakrzepicy żyłnej.

Zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej w okresie ciąży, a w szczególności w okresie 6 tygodni połogu, musi zostać uwzględnione (więcej informacji na temat „Ciąży i laktacji” w punkcie 4.6; patrz też schemat ilustrujący ryzyko zachorowania na ŻChZZ).

Objawy ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna)

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu COC.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (DVT) mogą obejmować:

- obrzęk po jednej stronie kończyny dolnej i/lub stopy lub wzdłuż przebiegu żyły,
- ból lub tkliwość kończyny dolnej, które mogą być odczuwane wyłącznie w pozycji stojącej lub podczas chodzenia,
- zwiększenie temperatury chorej kończyny; zaczerwienienie lub zblednięcie skóry na kończynie.

Objawy zatorowości płucnej (PE) to:

- nagła duszność lub zwiększenie częstości oddechów o niewyjaśnionej przyczynie;
- nagłe pojawienie się kaszlu, któremu może towarzyszyć odpluwanie krwi;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- silne zamroczenie lub zawroty głowy;
- nagłe lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „kaszel”) nie są typowe dla zatorowości płucnej i można je pomylić z bardziej powszechnymi lub mniej poważnymi zdarzeniami (np. zakażeniem dróg oddechowych).

Inne oznaki okluzji naczyń krwionośnych mogą obejmować: nagły ból, obrzęk i lekkie zasinienie skóry kończyny.

Jeżeli niedrożność występuje w naczyniach ocznych, objawy mogą obejmować osłabienie ostrości widzenia bez dolegliwości bólowych, które z czasem może się nasilić prowadząc do utraty wzroku. Czasem utrata wzroku może wystąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (TChZZ)

Badania epidemiologiczne powiązały stosowanie środków COC ze zwiększeniem ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego) lub incydentu naczyniowo-mózgowego (np. przemijający napad niedokrwienia, udar mózgu). Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy może zakończyć się śmiercią.

Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych lub incydentu naczyniowo-mózgowego u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone w przypadku obecności czynników ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu Lalea jest przeciwwskazane u kobiet z jednym poważnym lub licznymi czynnikami ryzyka TChZZ, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy ryzyka poszczególnych czynników - w takim przypadku należy wziąć pod uwagę ryzyko całkowite. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za niepomysłny, nie należy przepisywać COC (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka rozwoju TChZZ

Czynnik ryzyka	Uwagi
----------------	-------

Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat
Palenie	Kobietom, które chcą przyjmować COC, należy zalecić zaprzestanie palenia. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie zrezygnują z palenia, należy zdecydowanie zalecić stosowanie innej metody antykoncepcji.
Nadciśnienie	
Otyłość (indeks masy ciała [BMI]powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko zwiększa się znacząco wraz ze wzrostem wartości BMI. Jest to szczególnie istotne w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia).	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek COC, pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie stosowania COC (które może być objawem zwiastującym wystąpienie incydentu naczyniowo mózgowego) może stanowić powód natychmiastowego ich odstawienia
Inne schorzenia związane z występowaniem niepożądanych incydentów naczyniowych	Cukrzyca, hipermocysteinemia, wady zastawek serca oraz migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia i toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy TChZZ

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu COC.

Do objawów incydentu naczyniowo-mózgowego można zaliczyć:

- nagłe osłabienie lub zdrętwienie mięśni twarzy, ramienia albo kończyny dolnej, zwłaszcza po jednej stronie ciała;
- nagłe wystąpienie problemów z chodzeniem, zawrotów głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagłe pojawienie się dezorientacji, problemów z mówieniem lub rozumieniem mowy;
- nagłe pojawienie się zaburzeń widzenia w jednym lub obydwu oczach;
- nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznannej przyczynie;
- utrata przytomności lub omdlenie bez drgawek lub z towarzyszącymi drgawkami.

Przejściowe objawy wskazujące na przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA).

Do objawów zawału można zaliczyć:

- ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu, ściskania lub pełności w klatce piersiowej, kończynie górnej lub poniżej mostka;
- dyskomfort promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramienia i żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, uczucie dławienia lub niestrawność;
- poty, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój i duszność;
- nagłe lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u osób długotrwale stosujących COC (>5 lat), jednak wiele kontrowersji nadal wywołuje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne lub inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Z metaanalizy 54 badań epidemiologicznych wynika, że u kobiet stosujących COC istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR= 1,24) raka piersi. Ryzyko to stopniowo zmniejsza się w czasie 10 lat po zaprzestaniu stosowania COC. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących COC jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na przyczynowość. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących COC, działaniem biologicznym tej metody antykoncepcji lub obu tych czynników łącznie. Przypadki raka piersi rozpoznane u kobiet, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję hormonalną, są na ogół mniej zaawansowane klinicznie niż przypadki rozpoznane u kobiet nigdy niestosujących antykoncepcji.

W rzadkich przypadkach, u kobiet które przyjmowały COC, donoszono o występowaniu łagodnych (niezłośliwych) nowotworów wątroby, a w jeszcze rzadszych przypadkach o złośliwych nowotworach wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do krwotoków wewnętrznych zagrażających życiu. Z tego względu u kobiet stosujących COC, u których występuje ostry ból brzucha, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego, należy w rozpoznaniu różnicowym wziąć pod uwagę ryzyko nowotworu wątroby.

Podczas stosowania COC o większej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradiolu) występuje zmniejszenie ryzyka raka endometrium i raka jajnika. Nie potwierdzono jeszcze, czy dotyczy to również niskodawkowych COC.

- Inne uwarunkowania

Progestagenny składnik produktu Lalea jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać zwiększenia poziomu potasu. Niemniej w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, zażywających równolegle leki oszczędzające potas, podczas zażywania drospirenonu stężenie potasu w surowicy rosło w małym, choć nieistotnym stopniu. Dlatego też zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi w pierwszym cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek, u których stężenie potasu przed leczeniem znajdowało się w górnym zakresie normy, w szczególności podczas równoległego stosowania produktów leczniczych

oszczędzających potas. Patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w tym kierunku, podczas stosowania COC może być zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Wprawdzie u wielu kobiet stosujących COC donoszono o niewielkich zwiększeniach ciśnienia tętniczego krwi, jednak zwiększenia istotne klinicznie należą do rzadkości. Jedynie w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe odstawienie COC. Jeżeli w czasie stosowania COC u kobiet, które chorowały wcześniej na nadciśnienie tętnicze, występuje stale podwyższone ciśnienie krwi lub istotne zwiększenie ciśnienia krwi niepoddające się leczeniu hipotensyjnemu, COC muszą być odstawione. Jeśli leczenie hipotensyjne doprowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi, stosowanie COC można wznowić, o ile będzie to uznane za stosowne.

Istnieją doniesienia o występowaniu lub nasilaniu się poniższych stanów zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania COC, niemniej dowody przemawiające za związkiem ze stosowaniem COC są nierozstrzygające: żółtaczka i (lub) świąd w związku z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; niedosłuch związany z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą prowokować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu cholestatycznego, które poprzednio wystąpiły w czasie ciąży lub uprzedniego stosowania steroidów płciowych, powoduje konieczność odstawienia COC.

Chociaż COC mogą mieć wpływ na oporność tkanek obwodowych na insulinę i tolerancję glukozy, nic nie wskazuje na konieczność zmiany schematu leczenia u kobiet chorych na cukrzycę otrzymujących niewielkie dawki COC (o zawartości < 0,05 mg etynyloestradiolu). Kobiety chore na cukrzycę wymagają jednak obserwacji, zwłaszcza na początku stosowania COC.

Donoszono o nasileniu depresji endogennej, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania COC.

Sporadycznie występuje ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety skłonne do występowania ostudy powinny w czasie stosowania COC unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 72 mg laktozy w każdej tabletkie. Pacjentki z rzadko występującymi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy powinny wziąć pod uwagę powyższą ilość laktozy.

Badanie i zalecenia lekarskie

Przed wdrożeniem lub ponownym zastosowaniem produktu Lalea należy zebrać pełen wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i wykluczyć ciążę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i

przeprowadzić badanie fizykalne, kierując się przeciwwskazaniami (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeniami (patrz punkt 4.4). Należy także skierować uwagę pacjentki na informacje dotyczące żylniej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym ryzyka związanego ze stosowaniem Lalea w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawów ŻChZZ i TChZZ, znanych czynników ryzyka oraz postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy także polecić pacjentce uważne przeczytanie ulotki i stosowanie się do przedstawionych zaleceń. Częstość i rodzaj badań należy uzależnić od przyjętych wytycznych postępowania i dostosować do sytuacji danej pacjentki.

Należy informować pacjentki, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność COC może się zmniejszyć w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych: wymiotów i ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.2) lub stosowania leków towarzyszących (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie kontroli cyklu

Podczas zażywania wszelkich COC może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Ocena wszelkich nieregularnych krwawień ma zatem sens wyłącznie po okresie adaptacyjnym wynoszącym około trzech cykli.

Jeżeli nieregularności krwawienia będą się utrzymywać lub występować po uprzednim występowaniu cykli regularnych, należy wziąć pod uwagę przyczyny niehormonalne; wskazane jest wówczas podjęcie stosownych środków diagnostycznych w celu wykluczenia nowotworu złośliwego lub ciąży. Może do nich należeć łzyczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli stosowano COC zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, by pacjentka była w ciąży. Jeśli jednak nie zażywano COC zgodnie z tymi wskazówkami, przed pierwszym brakującym krwawieniem z odstawienia lub jeśli brakuje dwóch krwawień z odstawienia, przed dalszym stosowaniem COC 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 przepisywania leków stosowanych równolegle.

- Wpływ innych produktów leczniczych na Lalea

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą doprowadzić do krwawienia przełomowego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Metabolizm wątrobowy

Istnieje możliwość wystąpienia interakcji z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do podwyższenia klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bozentan i inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, newirapina)); prawdopodobne są również interakcje z oksykabazepiną, topiramatem, felbamatem, gryzeofulwiną i preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje w ciągu 10 dni, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego u kobiet leczonych antybiotykami, takimi jak penicyliny i tetracykliny. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale przyjmujące jakikolwiek produkt z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) z wyjątkiem ryfampicyny, oprócz stosowania COC powinny tymczasowo stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie równoległego przyjmowania produktu leczniczego oraz przez 7 dni po zaprzestaniu jego stosowania.

W przypadku kobiet leczonych ryfampiciną oprócz COC należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zaprzestaniu jej stosowania.

U kobiet długotrwale leczonych lekami zawierającymi substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe, zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz powyżej) przez 7 dni po zakończeniu leczenia powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji.

Jeżeli równoległe stosowanie produktu leczniczego wykracza poza zakończenie przyjmowania tabletek COC z aktualnego blistra, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania, z pominięciem zwyczajowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Dlatego też inhibitory tego układu enzymatycznego prawdopodobnie nie wpływają na metabolizm drospirenonu.

• Wpływ produktu Lalea na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Ich stężenia w osoczu i tkankach mogą się zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Na podstawie badań hamowania *in vitro*, jak i badań interakcji *in vivo* przeprowadzonych z udziałem ochotniczek stosujących oemprazol, wimwastatynę i midazolam jako substraty markerowe określono, że wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych jest mało prawdopodobny.

• **Inne interakcje**

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas równoległego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej nie przeprowadzono badań dotyczących równoległego przyjmowania produktu Lalea oraz antagonistów aldosteronu lub leków moczopędnych oszczędzających potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy.

• **Badania laboratoryjne**

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek (nośnikowych) w osoczu np. globuliny wiążącej glikokortykosteroidy oraz poszczególnych frakcji lipidów/ lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów, wskaźników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zwykle pozostają w granicach norm laboratoryjnych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i przez niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Lalea nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Przed wznowieniem przyjmowania produktu Lalea należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ w okresie poporodowym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Lalea, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przed zajściem w ciążę stosowały COC ani działania teratogennego, jeżeli COC nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Opierając się na danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach, nie można wykluczyć działań niepożądanych związanych z hormonalnym działaniem substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie w stosowaniu COC w okresie ciąży nie dostarczyło dowodów występowania rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane odnoszące się do stosowania produktu Lalea podczas ciąży są zbyt ograniczone, by pozwolić na wyciągnięcie wniosków co do negatywnego wpływu produktu Lalea na przebieg ciąży, stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak istotnych danych epidemiologicznych.

Stosowanie COC może mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ środki te mogą zmniejszać ilość pokarmu oraz zmieniać skład mleka kobiecego. Dlatego też, nie zaleca się stosowania COC do czasu

całkowitego zakończenia karmienia piersią. Podczas stosowania COC niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem matki. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano jednak żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez kobiety stosujące COC.

4.8 Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane u stosujących COC przedstawiono w punkcie „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas stosowania produktu Lalea:

Przedstawione w tabeli działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs). Częstość ich występowania opiera się na badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	niezbyt często ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość, astma
Zaburzenia psychiczne	depresja (obniżenie nastroju)		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		
Zaburzenia ucha i błędnika			utrata słuchu
Zaburzenia naczyniowe	migrena	nadciśnienie niedociśnienie	żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wysypka, swędzenie, wypadanie włosów	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania, krwawienie międzymiesiączkowe, ból piersi, tkliwość piersi, upławy, kandydoza pochwy	obrzęk piersi, zmiany popędu płciowego, zapalenie pochwy	wydzielina z gruczołu mlekowego
Zaburzenia ogólne		zatrzymywanie wody, zmiana masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększenie ryzyka wystąpienia tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu, zakrzepicy żylny zatorowości płucnej. Zagadnienie to omówiono dokładniej w punkcie 4.4.

Poniższe poważne działania niepożądane zostały zgłoszone przez kobiety stosujące COC omówione w punkcie 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- żylny zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie;
- nowotwory wątroby;
- występowanie lub progresja zaburzeń, w przypadku których powiązanie ich ze stosowaniem COC nie jest rozstrzygające: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, kamica żółciowa;
- ostuda:
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby.
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą prowokować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Częstotliwość rozpoznania raka piersi wśród pacjentek stosujących COC jest nieznacznie wyższa. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznania raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących COC jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Przyczynowość związana ze stosowaniem COC nie jest znana. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas brak doświadczeń związanych z przedawkowaniem produktu Lalea. Na podstawie ogólnego doświadczenia w stosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie ma antidotum, w razie konieczności należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone
kod ATC:G03AA 12

Indeks Pearl dla niepowodzenia metody: 0,09 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,32).
Ogólny Indeks Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,57 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,90).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Lalea jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Lalea to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe, produkt leczniczy Lalea ma słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon ulega szybkiej i niemal całkowitej absorpcji. Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 38 ng/ml osiągnięte jest po upływie około 1-2 godzin od przyjęcia. Biodostępność całkowita waha się od 76 do 85%. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie ma wpływu na biodostępność drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, które charakteryzuje średni końcowy okres półtrwania wynoszący około 31 godzin. Drospirenon wiąże się

z albuminami i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia drospirenonu w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Wzrost SHBG wywołany etynyloestradiolem nie ma wpływu na wiązanie białek drospirenonu. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba powstają bez udziału układu cytochromu P-450.

Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P-450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania cytochromalnych układów enzymatycznych P-450 1 A1, P-450 2C9 i P-450 2C19.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. 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 oraz kałem wynosi około 40 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml osiągnęto po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i przerwy w stosowaniu kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) były porównywalne do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% wyższe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek, u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) o około 50% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi między tymi dwoma grupami. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy japońskimi i kaukaskimi kobietami.

• Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 30 µg osiągnięte jest w ciągu 1-2 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Etynyloestradiol podczas pierwszego przejścia przez wątrobę jest intensywnie metabolizowany i wykazuje dużą zmienność indywidualną. Bezwzględna biodostępność wynosi około 45%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg i około 98% podlega wiązaniu przez albuminę. Etynyloestradiol indukuje syntezę SHBG oraz CBG. Podczas leczenia dawką 30 µg etynyloestradiolu, stężenie SHBG w osoczu wzrasta z 70 do około 350 nmol/l.

Etynyloestradiol w niewielkich ilościach przedostaje się do mleka matki (0,02% dawki).

Metabolizm

Etynyloestradiol jest w pełni metabolizowany (metaboliczny klirens osoczowy 5 ml/min/kg).

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest w istotnym stopniu wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla metabolitów wynosi około 1 dzień. Okres półtrwania etynyloestradiolu w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi dynamicznej ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu od 1,4 do 2,1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykroczało poza znane efekty farmakologiczne. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących produkt leczniczy Lalea odnotowano różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana
Powidon K25
Krospowidon
Stearynian magnezu
Mieszanina laku żółcieni (LB 520001)
 Tartrazyna (E102) lak
 Żółcień pomarańczowa (E110) lak
 Indygotyna (E132) lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Prezentacja:

Wielkości opakowań:

21 tabletek

21 tabletek (1 blister zawierający 21 tabletek)

63 tabletki (3 blistry po 21 tabletek)

126 tabletki (6 blistry po 21 tabletek)

Każdy blister pakowany jest pojedynczo w trójwarstwową saszetkę.

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest
Francja

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

Pozwolenie nr: 22718

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 październik 2015 r.

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