CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kostya, 0,075 mg + 0,020 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka drażowana zawiera 0,075 mg gestodenu i 0,020 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka drażowana zawiera 37,165 mg laktozy jednowodnej i 19,66 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana.
Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki drażowane, średnicy od 5,1 do 6,1 mm, bez wytłoczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Kostya 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 Kostya, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie należy rozpoczynać lub kontynuować stosowania produktu leczniczego Kostya w przypadku potwierdzenia lub podejrzenia ciąży.

Jak należy stosować produkt leczniczy Kostya?
Dla pacjentek stosujących opakowanie zawierające 21 tabletek:
Tabletki nr 1-21 zawierają substancje czynne (tabletki aktywne).

Tabletki należy przyjmować zgodnie z kolejnością podaną na opakowaniu, codziennie o mniej więcej tej samej porze dnia. Należy przyjmować 1 tabletkę aktywną dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowa przerwa w przyjmowaniu tabletek. Każdy kolejny blister z tabletkami należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której występuje zwykle krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle rozpoczyna się 2. lub 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego blistra.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Kostya

Brak antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć pierwszego dnia naturalnego cyklu kobiety (tj. pierwszego dnia, w którym u kobiety wystąpi krwawienie miesiączkowe). Dopuszczalne jest rozpoczęcie przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych w dniach 2-5, jednak w takim przypadku podczas pierwszego cyklu zaleca się stosowanie także niehormonalnych metod antykoncepcji (np. prezerwatywy lub środków plemnikobójczych) przez pierwsze 7 dni.

Zmiana z innego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego
Pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Kostya następnego dnia po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletka zawierająca tylko progestagen, wstrzyknięcie, implant lub system terapeutyczny domaciczny (ang. IUS –intrauterine system)
Pacjentka może przestawić się z tabletki zawierającej tylko progestagen w dowolnym dniu (w przypadku zmiany z implantu lub IUS - w dniu usunięcia implantu lub IUS; w przypadku zmiany z postaci we wstrzyknięciach - w dniu, w którym miało być wykonane następne wstrzyknięcie). W powyższych przypadkach należy doradzić kobiecie, aby w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych stosowała jednocześnie mechaniczną metodę antykoncepcji.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży
Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W takim przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji.

Po poronieniu w drugim trymestrze ciąży lub po porodzie
Kobiety karmiące piersią – patrz punkt 4.6.
Należy doradzić kobiecie, aby rozpoczęła przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych w dniach 21-28. po porodzie (w przypadku gdy nie karmi piersią) lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Należy również doradzić kobiecie, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Natomiast, jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub należy poczekać do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

<u>Pominięcie tabletek</u>

Skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona w przypadku, gdy pacjentka zapomni o przyjęciu tabletek, szczególnie jeśli pomięcie tabletek wydłuża okres przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Jeśli minęło mniej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, kobieta powinna przyjąć tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni i następnie kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze.

Jeśli minęło więcej niż 12 godzin od pominięcia tabletki, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona.

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Następnie należy przyjmować tabletki o zwykej porze. Przez następne 7 dni jednocześnie należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji.

Jeśli do zakończenia stosowania tabletek z bieżącego opakowania pozostało mniej niż 7 dni, kobieta powinna kontynuować stosowanie tabletek aż do opróżnienia opakowania, bez przerwy w stosowaniu tabletek. Postępowanie to zapobieganie wydłużeniu przerwy w stosowaniu tabletek, co zwiększa ryzyko przedwczesnej owulacji. Krwawienie z odstawienia najprawdopodobniej nie wystąpi do czasu zakończenia drugiego opakowania, natomiast podczas stosowania tabletek może wystąpić plamienie i krwawienie śródcykliczne.

Jeżeli po zakończeniu przyjmowania tabletek z drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie, należy wykluczyć możliwość ciąży przed kontynuowaniem przyjmowania tabletek z następnego opakowania.

Postępowanie w przypadku wystąpienia wymiotów i (lub) biegunki
Jeśli wymioty wystąpiły w ciągu 3-4 godzin od przyjęcia tabletki, wchłanianie może nie być zakończone. W takim przypadku należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przypadku pominięcia tabletki, opisanymi punkcie „Pominięcie tabletek". Kobieta powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego blistra.
W przypadku wystąpienia długotrwałych lub ciężkich objawów żołądkowo-jelitowych, należy doradzić pacjentce, aby zastosowała inną metodę antykoncepcji i (lub) skontaktowała się z lekarzem.

W jaki sposób można opóźnić lub przesunąć termin wystąpienia krwawienia z odstawienia
Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Kostya z pominięciem przerwy w stosowaniu tabletek. Krwawienie można opóźnić o dowolną liczbę dni, ale nie dłużej niż do wyczerpania wszystkich tabletek z drugiego blistra. W tym czasie może pojawić się krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Kostya należy wznowić po normalnym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.
Aby przesunąć moment wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie pojawia się podczas aktualnego sposobu przyjmowania tabletek, można zalecić pacjentce, aby skróciła następny okres przerwy w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne w trakcie stosowania zawartości kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku odsuwania miesiączki na późniejszy termin).

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych została potwierdzona u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Nie są znane wskazania do stosowania produktu leczniczego Kostya u pacjentek przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Pacjentki w podeszłym wieku
Złożone doustne środki antykoncepcyjne nie są wskazane do stosowania u kobiet po menopauzie.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w przypadku występowania jakiegokolwiek ze stanów opisanych poniżej. Jeżeli jakikolwiek z niżej opisanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego:
- Nadwrażliwość na substancje czynne 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 aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
    - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
    - Wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
    - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
    - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w

wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonnośćdo 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 znaczną hipertriglicerydemią,
- Aktualne lub przebyte ciężkie zaburzenia czynności wątroby do czasu powrotu wyników badań czynności wątroby do wartości prawidłowych,
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu piersi lub narządów płciowych zależnego od hormonów płciowych,
- Aktualny lub przebyty guz wątroby (łagodny lub złośliwy),
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie,
- Produkt leczniczy Kostya jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymagane badania lekarskie
Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Kostya należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Kostya w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz sposób postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

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

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

Ostrzeżenia
Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Kostya.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka należy doradzić kobiecie, aby zgłosiła się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Kostya.

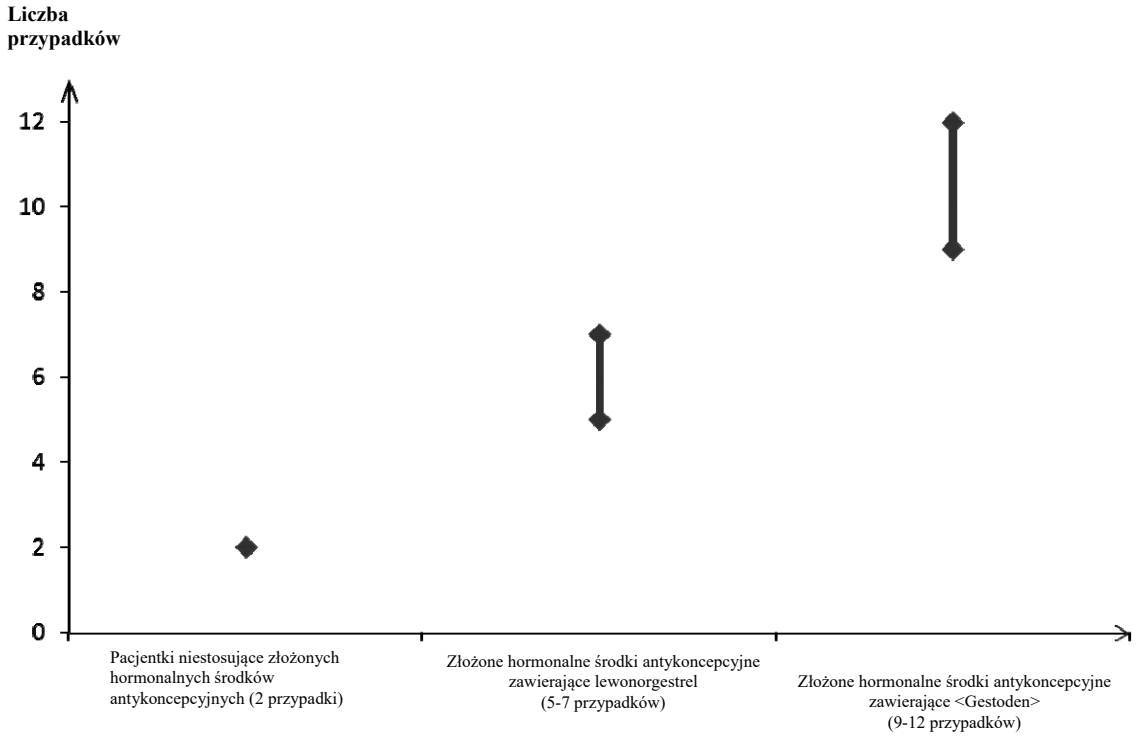
Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Kostya może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z**

pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Kostya, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych 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 się[1], 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 kobiet[2] stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.
W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

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



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

<u>Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej</u>

---

[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.

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 Kostya jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety wstępuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	**Uwagi**
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m^2)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Kostya nie przerwano odpowiednio wcześnie.
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 Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację" patrz punkt 4.6).

<u>Objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)</u>

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

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:
- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:
- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu", „kaszel") są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).
Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych
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 niedokrwiennego, 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 Kostya 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 wstępuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	**Uwagi**
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m^2);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których

	występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie 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 kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

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

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

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą obejmować:
- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Czynniki biochemiczne wskazujące na dziedziczną lub nabytą predyspozycję do występowania zakrzepicy żył lub tętnic obejmują oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC), hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Podczas rozważania bilansu korzyści i zagrożeń, lekarz powinien wziąć pod uwagę, że właściwe leczenie danego schorzenia może zmniejszać ryzyko wystąpienia zakrzepicy oraz że ryzyko wystąpienia zakrzepicy podczas ciąży jest większe niż podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych o małej zawartości hormonów (<50 mikrogramów etynyloestradiolu).

Nowotwory

Rak szyjki macicy
Najistotniejszym czynnikiem ryzyka dla rozwoju raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Niektóre badania epidemiologiczne wskazywały na

możliwość dalszego wzrostu tego ryzyka podczas długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu na wyniki te mogą wpływać inne czynniki, np. badania przesiewowe szyjki macicy lub zachowania seksualne, w tym stosowanie antykoncepcji mechanicznej.

Rak piersi
Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że istnieje nieznacznie podwyższone względne ryzyko (RR=1,24) raka piersi u kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo przez okres 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Rak piersi rzadko występuje u kobiet poniżej 40 roku życia, dlatego zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi u kobiet stosujących aktualnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie w stosunku do ryzyka raka piersi w całym okresie życia. Powyższe badania nie dostarczają dowodów potwierdzających związek przyczynowy. Zaobserwowany wzorzec podwyższonego ryzyka może być spowodowany wczesnym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne tabletki antykoncepcyjne, skutkami biologicznymi tabletek antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych przyczyn. Liczba przypadków raka u kobiet stosujących obecnie lub w ciągu ostatnich 10 lat złożone doustne środki antykoncepcyjne jest większa niż u kobiet niestosujących nigdy tych produktów leczniczych.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

Guzy i (lub) choroby wątroby
W rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków wewnątrz-brzusznych. W przypadku pojawienia się silnych dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w badaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę możliwość występowania nowotworu wątroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu normalizacji biochemicznych parametrów czynności wątroby.

Migrena i (lub) ból głowy
U kobiet z migreną (szczególnie z towarzyszącą aurą) stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może występować zwiększone ryzyko udaru.

Układ immunologiczny
Obrzęk naczynioruchowy
U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Inne stany

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

U kobiet z hipertriglicerydemią lub z hipertriglicerydemią w wywiadzie rodzinnym może wystąpić zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych srodków antykoncepcyjnych.

Mimo, że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego, należy odstawić złożony doustny środek antykoncepcyjny i rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli jest to właściwe, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano, że zarówno w trakcie ciąży, jak i w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić lub pogorszyć się następujące stany (niemniej dowody przemawiające za związkiem ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych są niejednoznaczne): żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojem żółci, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, pląsawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych i utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która uprzednio występowała w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano występowanie uszkodzenia wątroby podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Wczesne rozpoznanie wywołanego przez lek uszkodzenia wątroby może zmniejszyć nasilenie toksycznego działania na wątrobę poprzez odstawienie leku. W przypadku rozpoznania uszkodzenia wątroby, pacjentka musi przerwać stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych i skontaktować się z lekarzem.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów na konieczność zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (zawierających < 50 µg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano związek choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Może wystąpić ostuda, w szczególności u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promienie słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pacjentki stosujące produkt leczniczy Kostya nie powinny jednocześnie stosować preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu w osoczu krwi i w konsekwencji zmniejszenia działania klinicznego produktu leczniczego Kostya (patrz punkt 4.5).

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek lub zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Ograniczenie kontroli cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Może to wymagać łyżeczkowania jamy macicy. W przypadku wykluczenia niehormonalnych przyczyn można rozważyć zalecenie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego o większej zawartości hormonów.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli tabletki przyjmowano zgodnie ze wskazówkami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak tabletki nie były przyjmowane zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Zwiększenie aktywności AlAT
Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera 37,165 mg laktozy jednowodnej w tabletce. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 19,66 mg sacharozy w tabletce. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, niedoborem sacharazy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych produktów leczniczych należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

Interakcje farmakodynamiczne
Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryna lub bez może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety przyjmujące produkt leczniczy Kostya muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Kostya można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

Interakcje farmakokinetyczne
Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Kostya

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe
Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długotrwałe
U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:
Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramat i produkty zawierające ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*.

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:
Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być klinicznie istotny w niektórych przypadkach.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

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

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zmniejszać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

Etorykoksyb w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

<u>Wpływ produktu leczniczego Kostya na działanie innych produktów leczniczych</u>

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Tak więc stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotryginy).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2 prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

Wyniki badań laboratoryjnych
Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zasadniczo zmiany te mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt leczniczy Kostya nie jest wskazany do stosowania w czasie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Kostya, leczenie należy natychmiast odstawić (patrz punkt 4.3).

Nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na szkodliwe działanie estrogenu i gestagenu na płód w przypadku, gdy doszło do przypadkowego poczęcia podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Kostya należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią
Nie należy stosować produktu leczniczego.
Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka ludzkiego., Dlatego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy zalecać przed zupełnym odstawieniem przez karmiącą kobietę dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane do mleka matek karmiących, lecz brak dowodów na ich szkodliwe działanie na zdrowie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, patrz punkt 4.3 i 4.4.
- Łagodne nowotwory wątroby (np. guzkowo-ogniskowa hiperplazja wątroby, gruczolaki wątroby).
- Nowotwór śródbłonkowy szyjki macicy i rak szyjki macicy.
- Rak piersi.

W początkowym okresie leczenia u znacznej części kobiet (10-13%) mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak ból głowy, tkliwość piersi, złe samopoczucie oraz plamienia. Wymienione działania niepożądane są zwykle przemijające i ustępują po upływie 2-4 miesięcy.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych i pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale ich związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie został potwierdzony ani wykluczony:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Zapalenie pochwy, w tym kandydozy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Rak wątrobowokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Nasilenie żylaków
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	Reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktyczne, w tym bardzo rzadkie przypadki pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i ciężkie reakcje z objawami ze strony układu oddechowego i krążenia Uogólniona choroba układu immunologicznego, nadwrażliwość. Nasilenie tocznia rumieniowatego układowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Zatrzymanie płynów, zmiana apetytu (zwiększenie lub zmniejszenie) Zmniejszona tolerancja glukozy Nasilenie porfirii
Zaburzenia psychiczne Często (≥ 1/100 do < 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	Depresja i (lub) zmiany nastroju Zmniejszone libido Zwiększone libido
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często (≥ 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Często (≥ 1/100 do < 1/10) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Ból głowy Migrena Nerwowość, zawroty głowy Nasilenie pląsawicy
Zaburzenia oka Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Podrażnienie oka podczas stosowania soczewek kontaktowych Zapalenie nerwu wzrokowego, zakrzepica siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	Uogólnione zaburzenia ucha i błędnika
Zaburzenia naczyniowe Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nadciśnienie tętnicze Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	

Często (≥ 1/100 do < 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	Nudności, bóle brzucha Wymioty, biegunka Inne choroby układu pokarmowego Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego Choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki) Nieznana	 Żółtaczka Choroby pęcherzyka żółciowego, w tym kamica żółciowa Uszkodzenie wątroby (np. zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często (≥ 1/100 do < 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	 Trądzik Wysypka, pokrzywka, mogąca się utrzymywać ostuda (melanoderma), hirsutyzm, łysienie Różnorodne choroby skóry (takie jak rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo rzadko (< 1/10000, w tym pojedyncze przypadki)	 Zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Bardzo często (≥ 1/10) Często (≥ 1/100 do < 1/10)	 Plamienia i (lub) krwawienie śródcykliczne, tkliwość piersi, ból, obrzęk, wydzielina z piersi Bolesne miesiączkowanie, zmiana wydzieliny z pochwy, brak miesiączki
Badania diagnostyczne Często (≥ 1/100 do < 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	 Zwiększenie masy ciała Zmiany stężenia lipidów w osoczu, w tym hipertriglicerydemia Zmniejszenie stężenia folianów we krwi Zmniejszenie masy ciała

Następujące ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkty 4.3 i 4.4:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tj. zakrzepica żył głębokich nóg lub miednicy oraz zatorowość płucna,
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- rak szyjki macicy,
- nowotwory wątroby,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień guzowaty.

Częstość występowania i rozpoznawania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu podwyższona u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Rak piersi jest rzadki u kobiet poniżej 40 roku życia, dlatego zwiększona liczba jego przypadków jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznany. Więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano występowania ciężkich i szkodliwych działań po przedawkowaniu.

Objawy:
Nudności, wymioty oraz (u młodych dziewcząt) niewielkie krwawienie z pochwy.

Leczenie:
Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego, progestageny i estrogeny, dawki stałe, Kod ATC: G03AA10

Złożone doustne tabletki antykoncepcyjne działają przez hamowanie wydzielania gonadotropin. Chociaż głównym mechanizmem działania jest zahamowanie owulacji, to zachodzą również inne zmiany, w tym zmiany śluzu szyjkowego (co utrudnia przemieszczanie się plemników do macicy) oraz zmiany w endometrium (co zmniejsza prawdopodobieństwo implantacji), które wspomagają działanie antykoncepcyjne.

Oprócz zapobiegania zajściu ciążę, tabletki antykoncepcyjne mają wiele pozytywnych cech.

Wpływ na miesiączkę:
- Poprawa regularności cykli miesiączkowych.
- Zmniejszenie utraty krwi i zmniejszenie ryzyka wystąpienia niedokrwistości z niedoboru żelaza.
- Zmniejszenie częstości występowania bolesnych miesiączek.

Działanie związane z zahamowaniem owulacji:
- Zmniejszona częstość występowania torbieli jajnika.
- Zmniejszona częstość występowania ciąży pozamacicznej.

Inne efekty:
- Zmniejszona częstość występowania gruczolakowłókniaków i torbieli w obrębie piersi.
- Zmniejszona częstość występowania stanów zapalnych miednicy.
- Zmniejszona częstość występowania raka endometrium.
- Zmniejszenie nasilenia trądziku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gestoden

Wchłanianie
Gestoden podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1 godzinie i wynosi około 2-4 ng/ml. Dostępność biologiczna wynosi około 99%.

Dystrybucja

Gestoden jest związany z albuminami surowicy krwi i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 1-2% całkowitego stężenia leku w surowicy występuje w stanie wolnym, a 50-75% jest specyficznie związane z SHBG. Indukowany przez etynyloestradiol wzrost stężenia SHBG wpływa na ilość gestodenu związanego z białkami w surowicy, co powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG i obniżenie frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji gestodenu wynosi 0,7-1,4 l/kg.

Metabolizm
Gestoden jest całkowicie metabolizowany według szlaku znanego dla metabolizmu steroidów. Średni klirens metaboliczny wynosi 0,8 – 1,0 ml/min/kg.

Eliminacja
Poziom gestodenu w surowicy krwi obniża się w dwóch fazach. Okres półtrwania ostatniej fazy wynosi od 12 do 20 godzin. Wydalane są tylko metabolity gestodenu, z moczem i żółcią w stosunku 6:4. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dzień.

Stan równowagi dynamicznej
Farmakokinetyka gestodenu jest zależna od poziomu SHBG w surowicy, który wzrasta około trzykrotnie pod wpływem przyjmowanego jednocześnie etynyloestradiolu. Przy codziennym przyjmowaniu leku, jego stężenie w surowicy krwi wzrasta około 3-4-krotnie, osiągając stały poziom w drugiej połowie cyklu leczenia.

Etynyloestradiol

Wchłanianie
Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi wynosi około 30-80 pg/ml i osiągane jest w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność etynyloestradiolu, na którą wpływa przedukładowe sprzężenie i metabolizm pierwszego przejścia, wynosi około 60%.

Dystrybucja
Etynyloestradiol wiąże się głównie, lecz niespecyficznie z albuminami w surowicy (około 98,5%) i powoduje wzrost stężenia SHBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosi 5-18 l/kg.

Metabolizm
Etynyloestradiol metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstaje wiele różnych metylowanych i hydroksylowanych metabolitów występujących w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany, siarczany). Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5-13 ml/min/kg.

Eliminacja
Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi obniża się w dwóch fazach i okres półtrwania ostatniej fazy wynosi około 16-24 godz. Tylko metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 2:3. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dzień.

Stan równowagi dynamicznej
Stan równowagi dynamicznej występuje po 3-4 dniach, gdy stężenie leku w surowicy krwi jest wyższe o 20% w porównaniu z dawką pojedynczą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań tolerancji układowej po wielokrotnym podaniu, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, które mogłyby wskazywać na nieoczekiwane ryzyko związane ze stosowaniem u ludzi.

Badania toksyczności przewlekłej po podaniu dawek wielokrotnych nie wykazały potencjalnego działania onkogennego przy zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi. Jednakże należy mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą przyczynić się do wzrostu pewnych guzów i tkanek zależnych od wpływu hormonów.

Badania embriotoksyczności i teratogenności etynyloestradiolu oraz ocena działania obu substancji czynnych produktu na płodność zwierząt rodzicielskich, rozwój płodu, laktację i reprodukcję u potomstwa, nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi po stosowaniu produktu w zaleconej dawce. Przypadkowe zastosowanie leku po poczęciu wymaga natychmiastowego odstawienia produktu.

Wyniki badań gestodenu i etynyloestradiolu przeprowadzone w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wskazują na ich działanie mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Sodu wapnia edetynian
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki
Żółcień chinolinowa (E 104)
Powidon K-90
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Wapnia węglan (E170)
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Kostya, 0,075 mg + 0,020 mg, tabletki drażowane, pakowany jest w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:
1x21 tabletek drażowanych
3x21 tabletek drażowanych

6x21 tabletek drażowanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20162

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.04.2019 r.