

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Smilla, 0,125 mg + 0,03 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 0,125 miligramów lewonorgestrelu i 0,03 miligramów etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 31,35 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) oraz 22,01 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana

Tabletki barwy jasnobrazowo żółtej, obustronnie wypukłe, okrągłe. Średnica około 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne

Dawkowanie

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde następne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Smilla

Brak antykoncepcji hormonalnej (w ostatnim miesiącu).

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Możliwe jest również rozpoczęcie przyjmowania tabletek w 2.-5. dniu cyklu, jednak zaleca się wówczas jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni pierwszego cyklu.

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

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Smilla, najlepiej w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletką zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po okresie przyjmowania tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra, kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Smilla w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant) lub domacicznego systemu uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Smilla po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach konieczne jest stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Stosowanie tabletek należy rozpocząć od 21. do 28. dnia po porodzie u kobiet nie karmiących piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży, ponieważ w tym okresie poporodowym występuje zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku rozpoczęcia stosowania w późniejszym okresie, kobieta musi stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Produkt leczniczy Smilla zawiera bardzo małe dawki obu hormonów i dlatego zakres skuteczności antykoncepcyjnej jest bardzo wąski w przypadku, gdy dojdzie do pominięcia przyjęcia tabletki.

Jeśli od czasu planowego przyjęcia upłynęło **mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu planowanego przyjęcia minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać stosowania tabletek 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

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę najwcześniej, jak to jest możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie przez kobietę dwóch tabletek. Następnie kobieta 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

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę najwcześniej, jak to jest możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie przez kobietę dwóch tabletek. Następnie kobieta 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. W przeciwnym wypadku lub jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę) 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 kobieta powinna zastosować się do pierwszej z wymienionych dwóch opcji. Ponadto, przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę).

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to jest możliwe, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie przez kobietę dwóch tabletek. Następnie, kobieta powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Po zakończeniu przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego bez robienia przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania prawdopodobnie nie wystąpi krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Kobieta może również natychmiast zaprzestać przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim wypadku kobieta powinna przerwać przyjmowanie tabletek na okres do 7 dni, wliczając dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli pacjentka pominęła 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 substancji czynnych może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów lub ciężkiej biegunki w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, kobieta powinna zastosować się do zalecenia dotyczące pominięcia tabletki. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Opóźnienie wystąpienia krwawienia lub zmiana dnia tygodnia wystąpienia krwawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Smilla natychmiast po zakończeniu przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania, 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 śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Smilla należy powrócić po zwykłej 7-dniowej przerwie bez tabletek.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, kobieta może skrócić następną przerwę bez tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będzie występowało krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki). W żadnym wypadku nie wolno wydłużać przerwy w stosowaniu tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w przypadku występowania następujących stanów wymienionych poniżej. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE).
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żyłnej 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, przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczeniowe).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - Ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - Ciężka dyslipoproteinemia.
 - Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicydemią.

- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.
- Brak miesiączki o nieustalonej przyczynie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Smilla 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

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z kobietą zasadność stosowania produktu leczniczego Smilla.

W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Smilla.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Smilla powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona:

- ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Smilla,
- jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko
- oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania.

Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

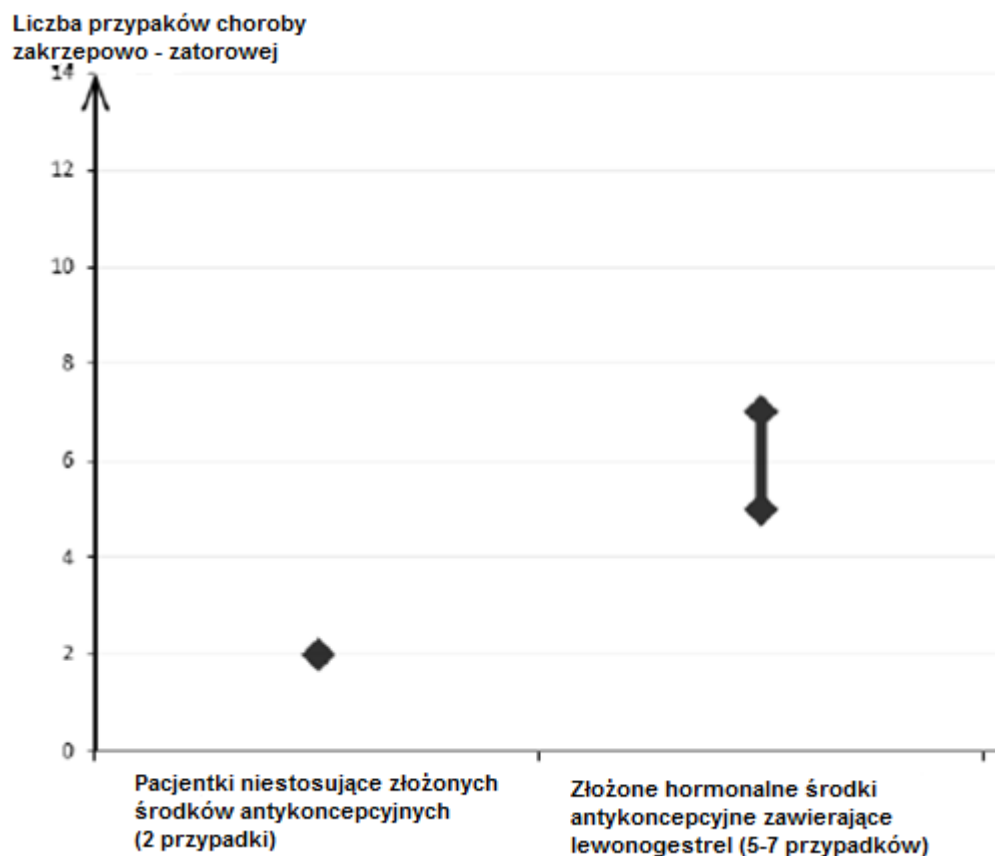
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku u kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

Liczba przypadków żyłnej 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, kręgowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Smilla jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	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 Smilla nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

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

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

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)
Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- 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 zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone względne ryzyko ($RR=1,24$) raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi.

Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego.

Obserwowany wzorec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet, kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy nie stosujących złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu,

powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Inne choroby

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

Mimo, że u wielu kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie odpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, zaburzenia depresyjne.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowych egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchowych.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabelek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Smilla 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 Smilla w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić kobiecie dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek, wystąpienia wymiotów lub biegunki (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Nieregularne krwawienia

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle. Nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne) zgłaszane były przez ponad 50% kobiet stosujących środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol/lewonorgestrel w czasie pierwszych sześciu cykli.

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 niektórych przypadkach w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli tabletki przyjmowano zgodnie z zaleceniami 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 hormonalnego 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 środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę i sacharozę.

Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, nietolerancją fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać ze 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 Smilla muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Smilla można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Smilla

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne. Może to powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych, co z kolei może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcja enzymatyczna może wystąpić zaledwie po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia, indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone lekami indukującymi enzymy powinny, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia innym lekiem oraz przez 28 dni po jego odstawieniu. Jeżeli leczenie będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania, następne opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej przerwy, w czasie której nie przyjmuje się tabletek.

Leczenie długotrwałe

Kobietom długotrwałe stosującym substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innych skutecznych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Substancje, które zwiększają klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymatyczną), np.: Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz oraz prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, oksykarmazepina, topiramata, a także produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Leki, które wykazują zmienne działanie 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.

Skutki wyżej opisanych zmian mogą być w niektórych przypadkach istotne klinicznie.

Dlatego też należy omówić informacje zawarte w charakterystykach jednocześnie podawanych leków stosowanych w leczeniu HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz związanych z nimi zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorem

proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy powinny stosować również dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

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

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak azole przeciwgrzybiczne (np. itraconazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem oraz sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie estrogenu lub progesteronu, lub obu tych hormonów 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 doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 35 mikrogramów etynyloestradiolu.

Wpływ złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na działanie innych produktów leczniczych

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Troleandomycyna może zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzwątrobowego zastojów żółci podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

W warunkach in vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 oraz CYP1A2, jak również inhibitorem mechanizmu działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2. W badaniach klinicznych stosowanie hormonalnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol nie prowadziło do zwiększenia lub powodowało jedynie niewielkie zwiększenie substratów CYP3A4 w osoczu (np. midazolam), podczas gdy stężenia w osoczu substratów CYP1A2 mogły być nieznacznie (np. teofilina) lub umiarkowanie (np. melatonina i tyzanidyna) zwiększone.

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 i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Smilla nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Smilla, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Smilla należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol/lewonorgestrel to ból głowy, plamienia i krwawienia śródcykliczne.

Pozostałe działania niepożądane zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol/lewonorgestrel, w tym produkt leczniczy Smilla:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów	
Zaburzenia psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena	
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo – zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi, ból piersi	powiększenie piersi	wydzielina z piersi, wydzielina z pochwy
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała

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 niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, patrz punkt 4.4:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- rak szyjki macicy;
- nadciśnienie;
- hipertriglicerydemia;
- wpływ na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy;
- nowotwory wątroby;
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostuda;
- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- padaczka;
- migrena;
- endometrioza, mięśniaki macicy;
- porfiria;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- opryszczka ciężarnych;
- płasawica Syndehama;
- zespół hemolityczno-mocznicowy;
- żółtaczka cholestatyczna;
- otoskleroza.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

U kobiet z dziedziczną skłonnością do obrzęku naczynioruchowego egzogenne estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

PL-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 odnotowano głoŝeń cięŜkich dotyczĄcych działań niepoŜĄdanych zwiĄzanych z przedawkowaniem. Objawy, które mogĄ wystĄpić w następstwie przedawkowania to nudnoŝci, wymioty oraz nieznaczne krwawienie z pochwy u młodych dziewczĄt. Nie istnieje antidotum, a leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne ŝrodki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego; Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA07

Działanie antykoncepcyjne złoŜonych hormonalnych ŝrodków antykoncepcyjnych jest wynikiem interakcji róŜnych czynników, z których najwaŜniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium oraz w błonie ŝluzowej szyjki macicy.

Badania kliniczne przeprowadzono u 2498 kobiet w wieku 18-40 lat. Obliczony wspólczynnik Pearl wynosił 0,69 (95% przedział ufnoŝci 0,30-1,36), na podstawie 15026 cykli.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stęŜenie lewonorgestrelu w osoczu wynoszące 2,3 ng/ml występuje po około 1,3 godziny od podania doustnego. Dostęпноść biologiczna lewonorgestrelu wynosi niemal 100%.

Dystrybucja

Lewonorgestrel w znacznym stopniu wiĄze się z albuminami osocza oraz z globulinĄ wiĄzĄcĄ hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Jedynie 1,1% całkowitego stęŜenia w osoczu stanowi postać niezwiĄzana z białkami, około 65% podlega swoistemu wiĄzaniu z SHBG, a około 35% - nieswoistemu wiĄzaniu z albuminami. ZwiĘkszenie stęŜenia SHBG indukowane etynyloestradiolem wpływa na odsetek lewonorgestrelu zwiĄzanego z białkami osocza, powodujĄc zwiĘkszenie frakcji zwiĄzanej z SHBG i zmniejszenie frakcji zwiĄzanej z albuminami. WzglĘdna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi 129 l po jednorazowym podaniu.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest w całości metabolizowany przy udziale znanych szlaków metabolizmu steroidów. Głównymi metabolitami w osoczu sĄ niezwiĄzane i zwiĄzane formy 3 α , 5 β -tetrahydrolewonorgestrelu. Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* głównym enzymem biorĄcym udział w metabolizmie lewonorgestrelu jest CYP3A4. Klirens metaboliczny z surowicy wynosi około 1,0 ml/min/kg.

Eliminacja

StęŜenie lewonorgestrelu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej wynosi około 25 godzin.

Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej, metabolity sĄ wydalone z moczem i ŝółciĄ w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydanych metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Podczas stosowania produktu leczniczego Smilla, stęŜenie lewonorgestrelu w surowicy wzrasta około trzykrotnie, osiĄgajĄc stan stacjonarny w drugiej połówce cyklu. Parametry farmakokinetyczne lewonorgestrelu zaleŜĄ od stęŜeń SHBG w surowicy, które sĄ 1,5-1,6-krotnie wiĘksze podczas

stosowania estradiolu. Z tego powodu wartość klirens z surowicy oraz objętość dystrybucji są nieznacznie zmniejszone w warunkach stanu stacjonarnego (0,7 ml/min/kg lub około 100 l).

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy (około 50 pg/l) występuje po upływie 1-2 godzin od podania doustnego. Podczas wchłaniania i fazy pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany – średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 45% (zmiennosc międzyosobnicza wynosi około 20-65%).

Dystrybucja

Etynyloestradiol podlega prawie całkowitemu (98%) lecz nieswoistemu wiązaniu z albuminami surowicy i indukuje zwiększenie stężenia SHBG. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8 do 8,6 l/kg mc.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację pierścienia aromatycznego, w wyniku czego powstaje wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w surowicy zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny z surowicy wynosi 2,3 do 7 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Etynyloestradiol jest wydalany z surowicy w dwóch fazach, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin.

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Podczas ciągłego stosowania produktu leczniczego Smilla, stężenie etynyloestradiol w surowicy zwiększa się dwukrotnie. W związku ze zmiennym okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji w surowicy oraz stosowaniem produktu leczniczego raz na dobę warunki stanu stacjonarnego są osiągnięte po około tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne (dotyczące badań toksyczności ogólnej, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję) nie wykazały występowania dodatkowych działań, innych niż znane już działania wynikające z profilu hormonalnego etynyloestradiolu lub levonorgestrelu.

Należy jednak mieć na uwadze, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Talk

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Sacharoza
Talk
Wapnia węglan
Tytanu dwutlenek (E171)
Kopowidon K-28
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 6000
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Karmeloza sodowa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty, twardy blister z folii PVC/PVDC/Aluminium z ulotką dla pacjenta i etui do przechowywania blisterów.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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
Polska

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

Pozwolenie nr 23636

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-12-20

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

10.11.2017 r.