

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sidretella 20, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 41,80 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe, gładkie tabletki powlekane o średnicy około 5,7 mm i grubości około 3,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Sidretella 20 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 Sidretella 20, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak przyjmować produkt leczniczy Sidretella 20

Tabletki muszą być przyjmowane raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie, w razie potrzeby z niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę produktu Sidretella 20 na dobę, przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek, podczas którego występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle pojawia się 2. lub 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie skończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Sidretella 20

– *Jeżeli uprzednio nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)*
Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek 1. dnia fizjologicznego cyklu miesięcznego (tj. w pierwszym dniu miesiączki).

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

Należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Sidretella 20 najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną (ostatnia tabletkę zawierająca substancję czynną) poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w stosowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Sidretella 20 najlepiej w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w chwili, gdy miał być zastosowany kolejny system.

- *Zmiana ze środków zawierających wyłącznie progestagen (tabletki, wstrzyknięcia, implanty, zawierające wyłącznie progestagen) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)*

Można zmienić metodę antykoncepcji z tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (z implantu lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS) w dniu ich usunięcia; ze wstrzyknięć w dniu, w którym miało być podane kolejne wstrzyknięcie) jednak we wszystkich tych przypadkach należy zalecić dodatkowo stosowanie metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego bezzwłocznie. W tym przypadku nie będzie potrzebne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Należy zalecić rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego w dniach od 21. do 28. po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego, należy zalecić stosowanie dodatkowej metody barierowej przez pierwsze 7 dni. Jeśli jednak wcześniej doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania COC należy wykluczyć ciążę lub zalecić, aby pacjentka odczekała do pierwszej miesiączki.

- *Kobiety karmiące piersią*

Patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu którejkolwiek z tabletek zawierających substancje czynne wynosi **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie zmniejsza się. Kobieta powinna przyjąć tabletkę tak szybko jak sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu którejkolwiek z tabletek czynnych wynosi **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. W żadnym wypadku nie należy odstawać tabletek na dłużej niż 7 dni z rzędu.
2. Przyjmowanie tabletek nieprzerwanie przez 7 dni jest konieczne do wystarczającego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

W codziennej praktyce można zatem udzielać następujących zaleceń:

- *Tydzień 1*

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, nawet gdyby to było równoznaczne z przyjęciem dwóch tabletek na raz. Następnie należy kontynuować przyjmowanie pozostałych tabletek o zwykłej porze. Ponadto, należy stosować metodę barierową, np. prezerwatywę, przez kolejne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzedzających 7 dni doszło do stosunku płciowego,

należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży. Ryzyko wystąpienia ciąży jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu pozostało do 7-dniowego okresu przerwy w stosowaniu.

– *Tydzień 2*

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, nawet gdyby to było równoznaczne z przyjęciem dwóch tabletek na raz. Następnie należy kontynuować przyjmowanie pozostałych tabletek o zwykłej porze. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji, o ile tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki po raz pierwszy. Jeśli jednak pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy zalecić stosowanie dodatkowego zabezpieczenia przez kolejnych 7 dni.

– *Tydzień 3*

Ryzyko zmniejszenia niezawodności metody jest znaczne ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek. Można jednak zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej, modyfikując schemat przyjmowania tabletek. Zastosowanie się do jednej z dwóch poniższych metod wyklucza potrzebę stosowania dodatkowej antykoncepcji, o ile wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki po raz pierwszy. W przeciwnym wypadku należy zastosować się do opcji pierwszej, a ponadto przez kolejne 7 dni stosować dodatkowe zabezpieczenie.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, nawet gdyby to było równoznaczne z przyjęciem dwóch tabletek na raz. Następnie należy kontynuować przyjmowanie pozostałych tabletek o zwykłej porze. Następny blister należy rozpocząć tuż po skończeniu aktualnie używanego blistra, tzn. pomiędzy jednym a drugim blistrem nie powinno być przerwy. Jest mało prawdopodobne, aby przed końcem przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego blistra wystąpiło krwawienie z odstawienia, może jednak dojść do plamienia lub krwawienia śródcyklicznego w dniach przyjmowania tabletek.
2. Można również zalecić odstawienie tabletek z aktualnie używanego blistra. Następnie należy zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek na okres do 7 dni z uwzględnieniem dni, w których pominięto tabletki, a potem przejść do przyjmowania tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli tabletki zostały pominięte, lecz nie doszło do krwawienia z odstawienia w okresie, w którym zwykle nie przyjmuje się tabletek, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie może być niepełne i należy zastosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli wymioty wystąpią w okresie do 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy jak najszybciej przyjąć kolejną tabletkę. W miarę możliwości nową tabletkę należy przyjąć w okresie do 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletki. Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin, należy się zastosować do zaleceń dotyczących pominiętych tabletek przedstawionych w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać zwykłego schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego blistra.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

Aby opóźnić krwawienie z odstawienia, należy przejść do przyjmowania tabletek z kolejnego blistra produktu leczniczego Sidretella 20, nie robiąc przerwy w przyjmowaniu tabletek. Okres przedłużonego przyjmowania tabletek może trwać dowolnie długo, nie dłużej jednak niż do zakończenia tabletek z drugiego blistra. W fazie przedłużonego przyjmowania tabletek może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po zwykłej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, należy wznowić regularne stosowanie produktu leczniczego Sidretella 20.

W celu przesunięcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż ten, do którego kobieta przywykła stosując obecny schemat, można zalecić skrócenie nadchodzącej przerwy w przyjmowaniu

tabletek o tyle dni, ile kobieta uzna za stosowne. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a w czasie stosowania następnego blistra dojdzie do krwawienia śródcyklicznego i plamienia (podobnie jak w przypadku opóźniania krwawienia z odstawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Sidretella 20 jest wskazany tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacjentki w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Sidretella 20 nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Sidretella 20 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Sidretella 20 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących stanach. Jeżeli którykolwiek z tych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, należy bezzwłocznie zaprzestać stosowania produktu.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE):
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - obecnie (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie, 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 chirurgiczny 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 zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (ang. arterial thromboembolism, ATE):
 - Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic - obecnie lub w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – udar mózgu obecnie lub w wywiadzie lub objawy prodromalne (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic 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 ciężkich czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi.
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze.
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu do normy wskaźników czynności wątroby.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Guzy wątroby obecnie lub w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Rozpoznanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Sidretella 20 jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Jeżeli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Sidretella 20.
- W razie nasilenia 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 Sidretella 20.
- W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, należy przerwać stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej, alternatywnej metody antykoncepcji, ze względu na teratogenne działanie leczenia przeciwzakrzepowego (pochodne kumaryny).
- Zaburzenia krążenia.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Sidretella 20 może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, aby upewnić się, że pacjentka rozumie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Sidretella 20, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

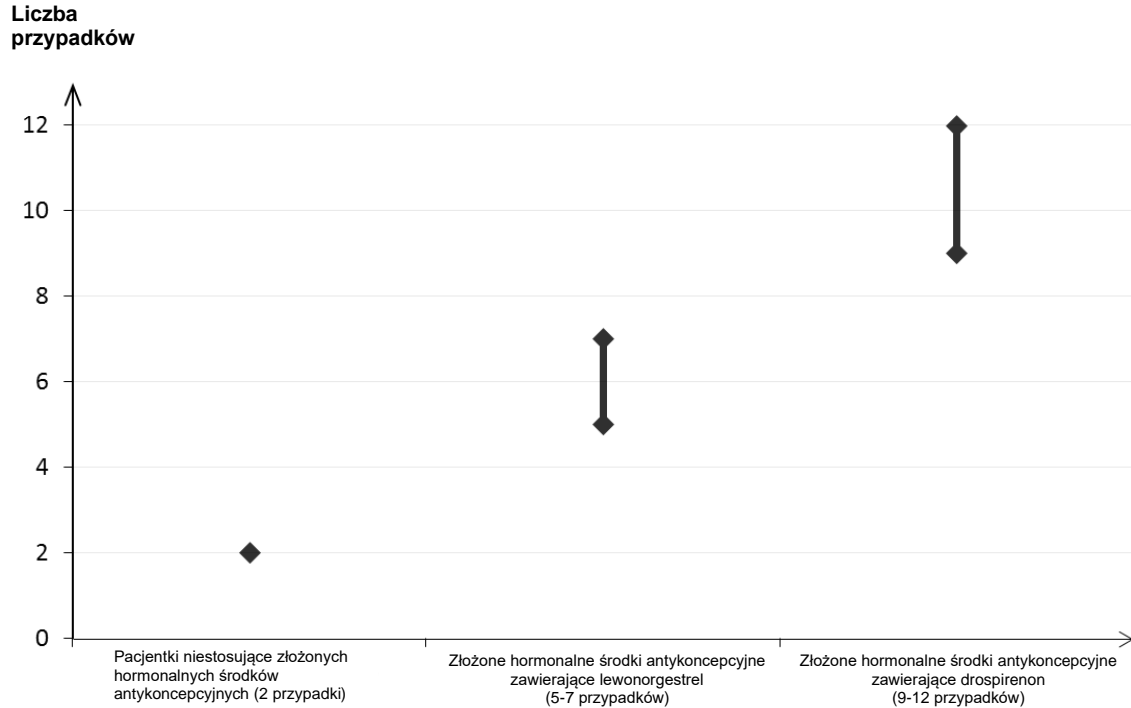
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może

być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

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

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza, niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może prowadzić do zgonu w 1-2% przypadków.

Wykres 1: Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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. w żyłach i tętnicach wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może się znacząco zwiększyć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela 1). Stosowanie produktu leczniczego Sidretella 20 jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje

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.

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 1: 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 chirurgiczny, jakikolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub ciężki 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 pełnej sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Sidretella 20 nie przzerwano 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 porozumienia co do możliwego wpływu żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub rozwój żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (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:

- jednostronny 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 ciepłota w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

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

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

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

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (zawał mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijający napad niedokrwienny, udar mózgu). Przypadki zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic mogą prowadzić do zgonu.

Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela 2). Stosowanie produktu leczniczego Sidretella 20 jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden ciężki lub jednocześnie kilka czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnic (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 2: Czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie tytoniu	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 zwiększa się wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne u kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.

Dodatni wywiad rodzinny (występowanie zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic 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 nasilenie migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania ich stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń krwionośnych	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała.
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata 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.
- utrata przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

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

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

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

Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne donoszą o zwiększeniu ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących COC(>5 lat), nadal jednak nie ustalono, w jakim stopniu jest to związane z zakłócającym wpływem zachowań seksualnych oraz innych czynników, takich jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych podaje się, że u kobiet aktualnie stosujących COC ryzyko względne rozpoznania raka piersi jest nieco zwiększone (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania COC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, nadmierna liczba rozpoznań raka piersi u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących COC jest mała, w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Badania te nie dostarczyły dowodów na istnienie związku przyczynowego. Zaobserwowane zwiększenie ryzyka może być związane

z wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi u kobiet stosujących COC, skutkami biologicznymi stosowania COC lub kombinacją tych czynników. Kliniczne zaawansowanie raka piersi u kobiet, które kiedykolwiek stosowały COC, jest mniejsze niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

Istnieją doniesienia o rzadko występujących przypadkach łagodnych nowotworów wątroby i jeszcze rzadszych przypadkach złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących COC. W odosobnionych przypadkach nowotwory te mogą prowadzić do groźnych dla życia krwotoków do jamy brzusznej. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby, jeżeli u kobiet stosujących COC wystąpi silny ból nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku do jamy brzusznej.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Inne stany

Progestagenowy składnik produktu leczniczego Sidretella 20 jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia potasu. Niemniej w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, przyjmujących równoległe leki oszczędzające potas, podczas przyjmowania drospirenonu stężenie potasu w surowicy nieznacznie (ale nie znacząco) się zwiększało. Dlatego też zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy w pierwszym cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek, u których stężenie potasu przed leczeniem znajdowało się w górnym zakresie normy, w szczególności podczas równoległego stosowania leków oszczędzających potas. Patrz też punkt 4.5.

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

Chociaż u wielu kobiet stosujących COC donoszono o niewielkich wzrostach ciśnienia tętniczego krwi, to wzrosty istotne klinicznie należą do rzadkości. Jedynie w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe odstawienie COC. Jeżeli w czasie stosowania COC u kobiet, które chorowały wcześniej na nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone wartości ciśnienia lub istotny wzrost ciśnienia krwi nie odpowiadają wystarczająco na leczenie hipotensyjne, COC muszą być odstawione. Jeśli leczenie hipotensyjne doprowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi, stosowanie COC można wznowić, o ile będzie to uznane za właściwe.

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

Egozogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

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

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

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania COC.

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

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.

Badanie i zalecenia lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Sidretella 20 należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze 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 Sidretella 20 w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

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

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

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność COC może się zmniejszyć w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub stosowania jednocześnie innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie kontroli cyklu

Podczas przyjmowania każdego COC może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Ocena wszelkich nieregularnych krwawień jest zasadna wyłącznie po okresie adaptacyjnym wynoszącym około trzech cykli.

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

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli stosowano COC zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, by pacjentka była w ciąży. Jeśli jednak nie przyjmowano COC zgodnie z tymi wskazówkami przed pierwszym brakującym krwawieniem z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa krwawienia z odstawienia, przed dalszym stosowaniem COC należy wykluczyć ciążę.

Każda tabletką produktu leczniczego Sidretella zawiera 44 mg laktozy jednowodnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Sidretella 20

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą skutkować zwiększeniem klirensu hormonów płciowych i które mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności doustnego środka antykoncepcyjnego.

Postępowanie

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

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować barierową lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Metody barierowe muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie trwa dłużej niż przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, po zakończeniu przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania należy natychmiast rozpocząć następną opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (należy pominąć typową przerwę w stosowaniu tabletek).

Leczenie długoterminowe

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

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

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

Produkty lecznicze wywierające zmienny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzenie z inhibitorami HCV może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach końcowy efekt tych zmian może mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego należy zapoznać się z informacją dotyczącą jednocześnie stosowanych produktów leczniczych stosowanych w zakażeniach HIV/HCV i uwzględnić możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy kobiety powinny stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne możliwych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnego podania skojarzenia drospirenonu (3mg/dobę) + etynyloestradolu (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC_(0-24h) drospirenonu i etynyloestradolu odpowiednio 2,7 i 1,4-krotnie.

Dawki etorykoksybu wynoszące od 60 do 120 mg/dobę podawane równocześnie ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradolu, spowodowały zwiększenie stężenia etynyloestradolu w osoczu od 1,4 do 1,6-krotnie.

Wpływ produktu leczniczego Sidretella 20 na inne produkty lecznicze

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

Na podstawie badań interakcji *in vivo* z udziałem ochotniczek stosujących omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substraty markerowe określono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych metabolizowanych przy udziale cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

Inne rodzaje interakcji

U pacjentek bez niewydolności nerek nie wykazano wpływu równoległego stosowania drospirenonu i inhibitorów ACE lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych na stężenie potasu w surowicy. Nie prowadzono jednak badań nad równoległym stosowaniem produktu leczniczego Sidretella 20 z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W tym przypadku stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć w pierwszym cyklu leczenia. Patrz też punkt 4.4.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz 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 etynyloestradol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Sidretella 20 przed rozpoczęciem terapii tymi połączeniami leków przeciwwirusowych, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu

lecniczego Sidretella 20 można wznowić po 2 tygodniach od zakończenia leczenia tymi połączeniami leków przeciwwirusowych.

Oznaczenia laboratoryjne

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych prób laboratoryjnych, w tym biochemicznych parametrów czynności wątroby, gruczołu tarczowego, nadnerczy i nerek, stężenia białek (transportowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zwykle utrzymują się w zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w osoczu wskutek jego niewielkiej aktywności antymineralokortykoidowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Sidretella 20 nie jest wskazany w czasie ciąży.

Jeżeli podczas stosowania produktu leczniczego Sidretella 20, kobieta zajdzie w ciążę, lek należy niezwłocznie odstawić. Badania epidemiologiczne z udziałem dużej liczby pacjentek nie wykazały wzmożonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które stosowały COC przed ciążą ani działania teratogenne w przypadku nieumyślnego zastosowania COC w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Opierając się na danych uzyskanych w badaniach nad zwierzętami, nie można wykluczyć działań niepożądanych związanych z hormonalnym działaniem składników czynnych. Jednakże ogólne doświadczenie w stosowaniu COC w czasie ciąży nie wykazało dowodów występowania rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane odnoszące się do stosowania produktu leczniczego Sidretella 20 podczas ciąży są zbyt ograniczone, by pozwolić na wyciągnięcie wniosków co do negatywnego wpływu produktu leczniczego Sidretella 20 na przebieg ciąży i stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej nie są dostępne istotne dane epidemiologiczne.

Podjęciem decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Sidretella 20 należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

COC mogą mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. Dlatego też z reguły nie należy zalecać stosowania COC, dopóki kobieta karmiąca nie odstawi całkowicie dziecka od piersi. W czasie stosowania COC, do mleka kobiecego mogą być wydalone niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów. Te ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących COC nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u pacjentek stosujących COC patrz również punkt 4.4. Podczas stosowania skojarzenia 0,02 mg etynyloestradiolu + 3 mg drospirenonu zgłaszano następujące działania niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania została ustalona na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥10 000 do <1/1000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza Opryszczka zwykła		
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja alergiczna	Astma	Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Wzmoczone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenie snu		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje Zawroty głowy		
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe Częstoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Zatorowość płucna Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Migrena Żylaki	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) lub zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (ATE)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥10 000 do <1/1000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności Wymioty Zapalenie żołądka i jelit Biegunka Zaparcie Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Wyprysk Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok Zaburzenia skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból szyi Ból kończyny Kurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zapalenie pęcherza moczowego		

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥10 000 do <1/1000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Powiększenie piersi Tkliwość piersi Bolesne miesiączkowanie Krwotok maciczny	Nowotwór piersi Zmiany włóknisto-torbielowate piersi Mlekoktok Torbiel jajnika Uderzenia gorąca Zaburzenie miesiączkowania Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Wydzielina z narządów płciowych Zmniejszenie popędu płciowego Zaburzenia sromu i pochwy Suchość pochwy Ból miednicy Nieprawidłowości w badaniu cytologicznym rozmazu z szyjki macicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk Osłabienie Ból Nadmierne pragnienie Wzmożona potliwość		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała		

Najodpowiedniejszy termin MedDRA jest stosowany do opisu określonych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi zaburzeń.

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zaobserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, zarówno tętnicznych, jak i żylnych, w tym zawału serca,

udar, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej; zostały one bardziej szczegółowo omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących COC zgłoszono następujące ciężkie zdarzenia niepożądane, które omówiono w punkcie 4.4

- Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Nowotwory wątroby.
- Występowanie lub nasilanie się stanów, których związek ze stosowaniem COC nie jest przesądzony: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna.
- Ostuda.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC, aż do normalizacji wskaźników czynności wątroby.

Częstość rozpoznawania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu zwiększona w grupie kobiet stosujących OC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, nadmierna liczba przypadków jest niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem COC jest nieznany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas brak doświadczenia odnośnie przedawkowania produktu leczniczego Sidretella 20. Na podstawie ogólnego doświadczenia ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, możliwe jest wystąpienie następujących objawów: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, gdy przypadkowo użyją produktu leczniczego.

Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, Progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA12.

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,11 (górną granicą przy 95% przedziale ufności: 0,60)
Całościowy wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (górną granicą przy 95% przedziale ufności: 0,91)

Podstawą działania antykoncepcyjnego produktu leczniczego Sidretella 20 jest interakcja różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się hamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Sidretella 20 jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach leczniczych drospirenon posiada także właściwości antyandrogenne i w niewielkim zakresie antymineralokortykoidowe. Nie wykazuje aktywności estrogennej, glukokortykoidowej ani antyglukokortykoidowej. Wskutek tego drospirenon ma bardzo podobny profil farmakologiczny do hormonu fizjologicznego – progesteronu.

Badania kliniczne wskazują na to, że niewielkie właściwości antymineralokortykoidowe produktu leczniczego Sidretella 20 przekładają się na jego łagodne działanie antymineralokortykoidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy, wynoszące około 38 ng/ml, osiągnięte jest po około 1-2 godzinach od jednorazowego przyjęcia dawki. Dostępność biologiczna wynosi 76-85%. Równoczesne spożycie pokarmu nie ma wpływu na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 31 godzin. Drospirenon jest związany z albuminami surowicy. Nie łączy się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy stanowi wolna postać steroidu. Zwiększenie aktywności SHBG wywołane przez etynyloestradiol nie ma wpływu na wiązanie drospirenonu przez białka surowicy. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Po podaniu doustnym drospirenon jest w dużym stopniu metabolizowany. Głównymi metabolitami w osoczu są pochodna kwasowa drospirenonu, powstała wskutek przerwania pierścienia laktonowego, oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. Drospirenon podlega również metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP3A4.

In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon w postaci niezmienionej jest wydalany jedynie w ilościach śladowych. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem, a wskaźnik wydalania wynosi około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

W cyklu leczenia maksymalne stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym, wynoszące około 70 ng/ml, są osiągnięte po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy zwiększa się o czynnik około 3 ze względu na współczynnik okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i przerwę w dawkowaniu.

Specjalne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CL_{CR} : 50-80 ml/min) było porównywalne ze stężeniem stwierdzanym u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu było średnio o 37% większe u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} : 30-50-ml/min) w porównaniu z kobietami z prawidłową czynnością nerek. Ponadto leczenie drospirenonem było dobrze tolerowane przez kobiety z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie drospirenonem nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej klirens po podaniu doustnym (CL/F) u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby był o około 50% mniejszy w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Zaobserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie przekładało się na zauważalną różnicę w stężeniu potasu w surowicy. Zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej górnej granicy normy nie obserwowano nawet u pacjentów z cukrzycą, którym równocześnie podawano spironolakton (dwa czynniki usposabiające do hiperkaliemii). Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce drospirenonu lub etynyloestradiolu pomiędzy kobietami pochodzenia japońskiego, a kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 33 pg/ml, osiągnięte jest w ciągu 1-2 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed wniknięciem substancji do krążenia. Równoczesne spożycie pokarmu zmniejsza dostępność biologiczną etynyloestradiolu u około 25% badanych uczestniczek, podczas gdy u pozostałych zmiany tej nie obserwowano.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach. W fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol w znacznym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego. Jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacja

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

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu leczenia, a stężenie etynyloestradiolu w surowicy zwiększa się o czynnik około 2,0-2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt laboratoryjnych, skutki działania drospirenonu i etynyloestradiolu ograniczały się do tych, które miały związek ze znanym działaniem farmakologicznym. W szczególności, badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję wykazały działania toksyczne dotyczące zarodka i płodu u zwierząt, uznawane za swoiste gatunkowo. Przy narażeniu na drospirenon większym niż u kobiet stosujących produkt leczniczy Sidretella 20 obserwowano wpływ na różnicowanie się płci u płodów szczurów, lecz nie u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC, z folią aluminiową, przez którą wyciska się tabletkę.

Wielkości opakowań:

1 x 21 tabletek powlekanych

2 x 21 tabletek powlekanych

3 x 21 tabletek powlekanych

6 x 21 tabletek powlekanych

13 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20426

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.10.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2022