

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sidretella 30, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradolu (*Ethinylestradiolum*) i 3 miligramy drospirenonu (*Drospirenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 58,9 mg laktozy (w postaci jednowodzianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, 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 30 powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Sidretella 30, 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 30

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne przyjmowane prawidłowo mają współczynnik zawadności około 1% na rok. Ten współczynnik może być większy w przypadku pominięcia tabletki lub przyjmowania tabletek w sposób nieprawidłowy.

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 30 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 30

– *Jeżeli uprzednio nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)*

Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek 1. dnia fizjologicznego cyklu miesięcznego (tj. w pierwszym dniu miesiączki). Stosowanie tabletek można również rozpocząć w dniach 2-5 cyklu miesięcznego, ale w takim przypadku zaleca się stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcyjnej przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu.

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

Należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Sidretella 30 najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną (ostatnia tabletką 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 30 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 tylko 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. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni

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

ominięcia 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 30, 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 30.

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 dla specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Sidretella 30 jest wskazany do stosowania tylko po rozpoczęciu miesiączkowania. Nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania.

Kobiety w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Sidretella 30 nie jest wskazany do stosowania u kobiet po menopauzie.

Kobiety z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Sidretella 30 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Patrz również punkty 4.3 i 5.2.

Kobiety z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Sidretella 30 jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub niewydolnością nerek. Patrz również punkty 4.3 i 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE):
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - 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 niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych 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 30 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 30. W razie nasilenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Sidretella 30. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, 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

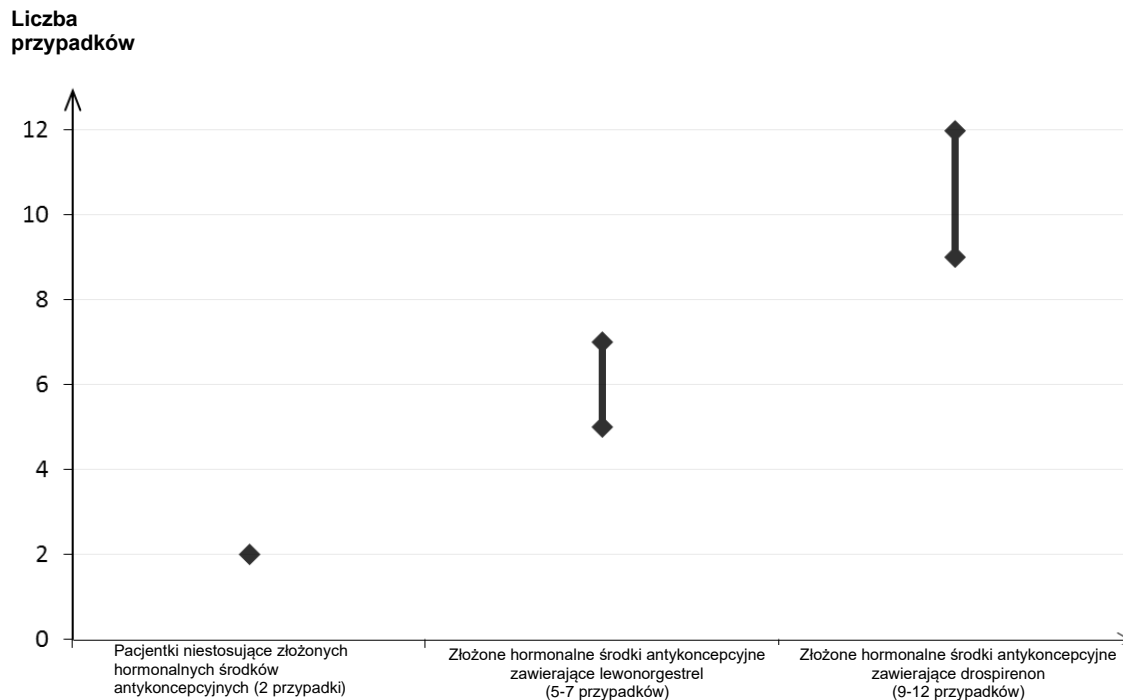
Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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, norgestimát lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Sidretella 30 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 30, 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza, niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może prowadzić do zgonu w 1-2% przypadków.

Wykres 1: 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. w żyłach i tętnicach wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub siatkówki.

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.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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 30 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 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 30 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 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 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

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 2). Stosowanie produktu leczniczego Sidretella 30 jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden ciężki lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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 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 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie 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.

Wystąpienie nowotworów złośliwych może prowadzić do stanów zagrożenia życia lub zgonów.

Inne stany

Progestagenowy składnik produktu leczniczego Sidretella 30 jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia potasu. Pacjenci z niewydolnością nerek mogą mieć ograniczoną zdolność wydalania potasu. W badaniu klinicznym wykazano, że zastosowanie drospirenonu u pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie wpływało na stężenie potasu w surowicy. Teoretyczne ryzyko wystąpienia hiperkaliemii istnieje u pacjentek z niewydolnością nerek, u których stężenie potasu przed leczeniem znajdowało się w górnym zakresie normy i które dodatkowo stosują leki oszczędzające potas. Dlatego też zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy w pierwszym cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek, 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. Działanie antymineralokortykoidowe drospirenonu może zbiegać się z podwyższonym ciśnieniem krwi wywołanym przez etynyloestradiol u normotensyjnych kobiet stosujących inną doustną antykoncepcję. Nie ustalono związku między stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a występowaniem istotnego klinicznie nadciśnienia tętniczego. Jeżeli jednak podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentki wystąpi istotne klinicznie nadciśnienie tętnicze, lepiej aby lekarz, w ramach środków ostrożności, zdecydował zakończyć terapię złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, a zaczął leczyć nadciśnienie. 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: żółtaczką i (lub) świąd związany z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; tocień rumieniowaty układu; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciążowych; 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 wskazują 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.

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

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

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 30 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 (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na: informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Sidretella 30 w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, 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, ale generalnie powinny obejmować badanie: ciśnienia krwi, piersi, jamy brzusznej i narządów miednicy wraz z badaniem cytologicznym szyjki macicy.

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 łyżeczowanie 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.

Produkt leczniczy Sidretella 30 zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 30

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi wątrobowe 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 felbamet, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramet 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) + etynyloestradiolu (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4-krotnie.

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

Wpływ produktu leczniczego Sidretella 30 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 wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych metabolizowanych przy udziale cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol 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 30 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 etynyloestradiol, 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 etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Sidretella 30 przed rozpoczęciem terapii tymi połączeniami leków przeciwwirusowych, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Sidretella 30 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 30 nie jest wskazany w czasie ciąży.

Jeżeli podczas stosowania produktu leczniczego Sidretella 30, 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.

Dostępne dane odnoszące się do stosowania produktu leczniczego Sidretella 30 podczas ciąży są zbyt ograniczone, by pozwolić na wyciągnięcie wniosków co do negatywnego wpływu produktu leczniczego Sidretella 30 na przebieg ciąży i stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej nie są dostępne istotne dane epidemiologiczne.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Sidretella 30 należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żylnej 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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nudności i bóle piersi. Występują u >6% pacjentek.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych są tętnicza i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Podczas stosowania produktu Sidretella 30 zgłoszono następujące działania niepożądane leku. W każdej grupie działania niepożądane wymieniono w kolejności wyznaczonej malejącą ciężkością.

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)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Astma	Nasilenie objawów dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynio-ruchowego.
Zaburzenia psychiczne	Nastroj depresyjny	Zwiększenie popędu płciowego Zmniejszenie popędu płciowego		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy			
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch	
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Biegunka		

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 skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Wyprysk Świąd Łysienie	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Krwawienie międzymiesiączkowe Ból piersi Tkliwość piersi Upławy Kandydoza pochwy i sromu	Powiększenie piersi Infekcje pochwy	Wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zatrzymanie płynów Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała		

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylny oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących COC zgłoszono następujące ciężkie zdarzenia niepożądane, które omówiono w punkcie 4.3 i 4.4

Nowotwory

- Częstość rozpoznawania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu zwiększona w grupie kobiet stosujących COC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby jest niewielki w porównaniu z całkowitym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem COC jest nieznan. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.
- Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe).

Inne stany:

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Nowotwory wątroby.
- Rumień guzowaty.
- U kobiet z hipertriglicerydemią zwiększone ryzyko zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem COC.
- Rozwój lub nasilenie następujących chorób (związek ze stosowaniem COC nie jest jasny): cholestaza i (lub) świąd związany z cholestazą, kamienie żółciowe, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka cholestatyczna, utrata słuchu z powodu otosklerozy.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na obwodową oporność na insulinę.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- Ostuda.
- Nadwrażliwość (w tym objawy takie, jak wysypka, pokrzywka).

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

Brak doniesień na temat działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu leczniczego Sidretella 30.

Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawami przedawkowania mogą być: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może również wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy.

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: 0,09 (górną granicą przy 95% przedziale ufności: 0,32). Całościowy wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,57 (górną granicą przy 95% przedziale ufności: 0,90).

Podstawą działania antykoncepcyjnego produktu leczniczego Sidretella 30 jest interakcja różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się hamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Sidretella 30 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 30 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, osiągane 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 niezmięnionej 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 stwierdzonym 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. Po podaniu dawki 30 µg, maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 100 pg/ml, osiągnięte jest 1-2 godziny po przyjęciu produktu.

Etynyloestradiol podlega efektowi pierwszego przejścia, który cechuje duża zmienność osobnicza.

Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg; substancja wiąże się z białkami osocza w około 98% oraz indukuje wzrost stężenia SHBG w osoczu.

Etynyloestradiol w niewielkich ilościach (0,02% dawki) przenika do mleka ludzkiego.

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 wydalane są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania dla metabolitów wynosi około 1 dzień. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu leczenia, a stężenie etynyloestradiolu w surowicy zwiększa się o czynnik około 1,4-2,1.

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 30 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 kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon
Powidon
Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

20427

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 przedłużenia ważności pozwolenia: 28.10.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2022