

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

■ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Angiletta, 2 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg octanu chlormadynonu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 75,27 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, okrągła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę powlekaną raz na dobę, o tej samej porze (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni, z następującą siedmiodniową przerwą w przyjmowaniu tabletek; po 2-4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, podobne do krwawienia miesięczkowego. Przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra leku Angiletta należy rozpocząć po siedmiodniowej przerwie, niezależnie od tego, czy krwawienie ustało, czy nadal trwa.

Tabletkę powlekaną należy wycisnąć z blistra z miejsca oznakowanego odpowiednim dniem tygodnia i połknąć w całości z niewielką ilością płynu, jeżeli to konieczne. Tabletki powinny być przyjmowane raz na dobę, według kolejności wskazanej przez strzałkę.

Rozpoczęcie stosowania tabletek powlekanych

Pacjentki, które nie stosowały uprzednio antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesiączkowego)

Przyjmowanie tabletek powlekanych należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu, tzn. w pierwszym dniu miesiączki. Jeżeli pierwsza tabletkę powlekaną zostanie przyjęta w pierwszym dniu cyklu, działanie antykoncepcyjne rozpoczyna się w pierwszym dniu przyjmowania i trwa również w czasie siedmiodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Stosowanie tabletek powlekanych można rozpocząć od drugiego do piątego dnia cyklu, niezależnie od tego, czy krwawienie ustąpiło, jednak podczas pierwszego cyklu zaleca się przez pierwsze 7 dni jednoczesne stosowanie barierowej metody antykoncepcji.

Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego upłynęło ponad 5 dni, należy poczekać z rozpoczęciem stosowania Angiletta do czasu wystąpienia kolejnej miesiączki.

Zmiana z innego hormonalnego środka antykoncepcyjnego na lek Angiletta

Zmiana z 21 lub 22-dniowego hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Należy przyjąć wszystkie tabletki z poprzedniego opakowania. Pierwszą tabletkę powlekaną leku Angiletta należy przyjąć następnego dnia. W takiej sytuacji zachowana jest w ciągłość w stosowaniu leków i pacjentka nie musi czekać do rozpoczęcia następnego krwawienia spowodowanego odstawieniem. Stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane.

Zmiana ze złożonego codziennego środka antykoncepcyjnego (28-dniowy środek antykoncepcyjny)

Stosowanie leku Angiletta należy rozpocząć po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki z opakowania 28-dniowego środka antykoncepcyjnego (na przykład po przyjęciu 21 lub 22 tabletek). Pierwszą tabletkę powlekaną leku Angiletta należy przyjąć następnego dnia. Zachowana jest w ciągłość w stosowaniu leków i pacjentka nie musi czekać do rozpoczęcia następnego krwawienia spowodowanego odstawieniem. Stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane.

Zmiana z tabletek zawierających wyłącznie progestagen („POP”)

Pierwszą tabletkę powlekaną leku Angiletta należy przyjąć w dniu, w którym odstawiono produkt leczniczy zawierający wyłącznie progestagen. W pierwszych siedmiu dniach konieczne jest stosowanie dodatkowych, barierowych metod antykoncepcji.

Zmiana z antykoncepcji hormonalnej w postaci wstrzyknięć lub implantu

Stosowanie leku Angiletta można rozpocząć w dniu, w którym implant zostaje usunięty lub w dniu, na który wyznaczono kolejne wstrzyknięcie. W pierwszych siedmiu dniach konieczne jest stosowanie dodatkowych, mechanicznych metod antykoncepcji.

Zmiana z pierścienia dopochwowego lub plastra przezskórnego

Stosowanie tabletek Angiletta najlepiej rozpocząć w dniu usunięcia pierścienia lub plastra, lecz najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w stosowaniu pierścienia lub plastra.

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze

Stosowanie leku Angiletta można rozpocząć natychmiast po poronieniu lub aborcji w pierwszym trymestrze. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie, poronieniu lub aborcji w drugim trymestrze

Stosowanie leku Angiletta przez kobiety, które nie karmią piersią można rozpocząć 21-28 dni po porodzie, bez konieczności stosowania dodatkowych, barierowych metod antykoncepcji.

Jeżeli stosowanie produktu leczniczego rozpoczęto później niż po 28 dniach po porodzie, w pierwszych siedmiu dniach konieczne jest stosowanie dodatkowych barierowych metod antykoncepcji.

Jeżeli kobieta odbyła już stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania tabletek lub poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Laktacja (patrz punkt 4.6)

Lek Angiletta nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią.

Po zakończeniu stosowania leku Angiletta

Po zakończeniu stosowania leku Angiletta, kolejny cykl może być wydłużony o około tydzień.

Nieregularne przyjmowanie tabletek

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę powlekaną, **lecz nie upłynęło więcej niż 12 godzin** od czasu, w którym powinna przyjąć tabletkę, nie jest wymagane stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek tak, jak dotychczas.

Jeżeli od czasu, w którym pacjentka powinna przyjąć tabletkę **upłynęło więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Pacjentka powinna niezwłocznie przyjąć pominiętą tabletkę. Następną tabletkę powinna być przyjęta o zwykłej porze. Ponadto, przez następne siedem dni należy dodatkowo stosować inną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeżeli opakowanie leku skończy się w czasie tych siedmiu dni, należy rozpocząć następne opakowanie tak szybko, jak tylko skończy się poprzednie opakowanie. W takim przypadku, nie należy robić przerwy pomiędzy opakowaniami („reguła siedmiu dni”). Krwawienie z odstawienia prawdopodobnie nie wystąpi do zakończenia opakowania, jednakże często występuje plamienie. Jeżeli następna miesiączka nie wystąpi po przyjęciu drugiego opakowania, należy przeprowadzić test ciążowy.

Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki

Jeżeli w ciągu 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, wchłanianie leku może być zmniejszone, co może nie zapewnić skutecznej ochrony antykoncepcyjnej. W takiej sytuacji należy przestrzegać zaleceń zawartych w punkcie „Nieregularne przyjmowanie tabletek” (powyżej). Należy kontynuować stosowanie leku Angiletta.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- początkowe lub wczesne objawy zakrzepicy, zakrzepowego zapalenia żył
- niedostatecznie kontrolowana cukrzyca
- niekontrolowane nadciśnienie lub znacznie zwiększone ciśnienie krwi (stałe utrzymujące się wartości ciśnienia powyżej 140/90 mmHg)
- zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby do czasu powrotu wartości parametrów czynności wątroby do normy.
- uogólniony świąd, cholestaza, szczególnie gdy wystąpiła podczas poprzedniej ciąży lub podczas stosowania estrogenów
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor, zmiany w przepływie żółci
- występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych i złośliwych)
- ostry ból nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.8)
- pierwszy lub kolejny napad porfirii (niezależnie od postaci a szczególnie porfiria nabyta)
- występowanie obecnie lub w przeszłości hormonozależnego nowotworu złośliwego (np. nowotworu piersi lub macicy)
- ciężkie zaburzenia przemiany lipidowej
- zapalenie trzustki lub zapalenie trzustki w wywiadzie, jeżeli wiąże się z ciężką hipertriglicerydemią
- wystąpienie po raz pierwszy migrenowych bólów głowy lub częstsze epizody nadzwyczaj silnych bólów głowy
- ostre zaburzenia sensoryczne jak zaburzenia widzenia lub słuchu

- zaburzenia motoryczne (szczególnie niedowład)
- wzrost częstości ataków padaczkowych
- ciężka depresja
- otoskleroza nasilająca się podczas wcześniejszych ciąż
- brak krwawienia miesięcznego o niewyjaśnionej przyczynie
- przerost śluzówki macicy
- krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie
- nadwrażliwość na octan chlormadynonu, etynyloestradiol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne lub przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub stany prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub stany prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - wysokie ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu Angiletta z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia, związane ze stosowaniem złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych (ang. *combined oral contraceptives*; *COC*). Ryzyko to zwiększa się z liczbą wypalanych papierosów, a także z wiekiem, szczególnie u kobiet po 35. roku życia. Kobiety w wieku powyżej 35. roku życia palące papierosy, powinny stosować inną metodę antykoncepcji.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększonym ryzykiem występowania różnych poważnych chorób, takich jak zawał serca, choroba zakrzepowo-zatorowa, udar mózgu lub nowotwory wątroby. Inne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie, hiperlipidemia, otyłość i cukrzyca znacząco zwiększają chorobowość i umieralność.

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

W razie pogorszenia 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 Angiletta.

Choroba zakrzepowo-zatorowa i inne zaburzenia naczyniowe

- Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między stosowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych i zwiększonym ryzykiem tętniczych i żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Te zdarzenia są rzadkie.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w porównaniu do sytuacji, gdy tych środków się nie stosuje. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Angiletta w porównaniu z tymi produktami. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (o małej dawce hormonów), jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub dłuższej.**

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

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne o małej dawce hormonów (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

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

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

Dotychczas nie ustalono, jak odnosi się ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

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

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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Angiletta nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
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.	
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 pacjentka 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 sierpowata
Wiek	Szczególnie powyżej 35. roku życia

Nie ustalono możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych w wystąpieniu lub progresji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, aby w razie wystąpienia następujących objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i powiedziała personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

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

- obrzęk nogi i(lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze, czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

- nagły napad niewyjaśnionej duszności lub szybkiego oddechu
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem
- ostry ból w klatce piersiowej
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako typowe lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie zabarwienie kończyn.

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie powyżej 35. roku życia
Palenie	Należy dokładnie pouczyć pacjentki, aby nie paliły papierosów, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Pacjentki w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę

	antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla pacjentek, 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 pacjentka powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane z naczyniowymi działaniami niepożądanymi	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, aby razie wystąpienia następujących objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i powiedziała personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

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

- ból, uczucie dyskomfortu, uczucie ciężaru, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, żuchwy, gardła, ramienia, żołądka
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

- Niektóre badania epidemiologiczne wykazują, że długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zainfekowanych wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Wciąż jednak istnieją kontrowersje odnośnie zakresu wpływu innych czynników (takich jak liczba partnerów seksualnych lub stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na to zjawisko (patrz także „Badanie lekarskie”).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nieznacznie zwiększa ryzyko raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone

ryzyko jest przemijające i stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania. Rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dlatego zwiększona liczba przypadków raka piersi u kobiet aktualnie lub w przeszłości stosujących doustne złożone leki antykoncepcyjne jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka piersi.

- Odnotowano rzadkie przypadki łagodnych nowotworów wątroby i jeszcze rzadsze przypadki nowotworów złośliwych u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W przypadku silnego bólu brzucha, który nie mija samoistnie, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej, należy rozważyć możliwość występowania guzów wątroby i odstawienie leku Angiletta

Inne schorzenia

- U wielu kobiet przyjmujących doustne złożone leki antykoncepcyjne odnotowano niewielki wzrost ciśnienia tętniczego, jednak klinicznie istotny wzrost ciśnienia tętniczego stwierdzano rzadko. Związek między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i nadciśnieniem tętniczym nie został potwierdzony. Jeżeli wzrost ciśnienia tętniczego w czasie stosowania leku Angiletta jest klinicznie znaczący, należy przerwać stosowanie leku Angiletta i przystąpić do leczenia nadciśnienia. Stosowanie leku Angiletta może zostać wznowione, gdy za pomocą leków hipotensyjnych uda się uzyskać prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego.
- U kobiet z opryszczką ciężarnych w wywiadzie, może nastąpić nawrót tej choroby podczas stosowania COC.
- U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii w czasie podawania COC wzrasta ryzyko zapalenia trzustki. W przypadkach ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby konieczne może być przerwanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. W przypadkach nawrotu żółtaczk cholestatycznej, występującej w czasie ciąży lub podczas stosowania hormonów płciowych, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy przerwać.
- COC mogą wpływać na wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę lub na tolerancję glukozy. Pacjentki z cukrzycą stosujące doustne środki antykoncepcyjne powinny być ściśle monitorowane.
- W rzadkich przypadkach może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub zaostrzyć objawy choroby.
- Podczas przyjmowania doustnych złożonych preparatów antykoncepcyjnych zgłoszono nasilenie objawów depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- U kobiet stosujących doustne złożone leki antykoncepcyjne oraz u kobiet ciężarnych zaobserwowano nasilenie następujących objawów chorobowych, aczkolwiek nie ma wystarczających dowodów na ich związek z przyjmowaniem tych leków: żółtaczka i (lub) świąd skóry związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.
- 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.

- Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjentki z rzadkim dziedzicznym zaburzeniem tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5) wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT w surowicy wyższe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Takie zwiększenie aktywności AlAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3. i 4.5).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie estrogenów lub skojarzenia estrogen-progestagen może mieć negatywny wpływ na niektóre choroby lub stany. W następujących przypadkach wymagany jest szczególny nadzór lekarski:

- padaczka
- stwardnienie rozsiane
- tężyczka
- migrena (patrz także punkt 4.3)
- astma
- niewydolność serca lub nerek
- płasawica Sydenhama
- cukrzyca (patrz także punkt 4.3)
- zaburzenia czynności wątroby (patrz także punkt 4.3)
- dyslipoproteinemia (patrz także punkt 4.3)
- choroby autoimmunologiczne (w tym układowy toczeń rumieniowaty)
- otyłość
- nadciśnienie tętnicze (patrz także punkt 4.3)
- endometrioza
- żylaki
- zapalenie żył (patrz także punkt 4.3)
- zaburzenia krzepnięcia krwi (patrz także punkt 4.3)
- mastopatia
- mięśniaki macicy
- opryszczka ciążowa
- depresja (patrz także punkt 4.3)
- przewlekłe zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; patrz także punkt 4.8).

Wymagane badania/konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Angiletta należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi pacjentki na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Angiletta 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 kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Badanie lekarskie obejmuje pomiar ciśnienia tętniczego, badanie piersi, brzucha oraz zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych, wymaz z szyjki macicy i odpowiednie badania laboratoryjne.

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

Obniżona skuteczność antykoncepcyjna

Pominięcie przyjęcia tabletki (patrz „Nieregularne stosowanie tabletek”), wymioty lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka, długotrwałe jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5) lub, bardzo rzadko, zmiany metaboliczne, mogą wpływać na skuteczność antykoncepcyjną.

Wpływ na kontrolę cyklu

- Krwawienie międzymiesiączkowe i plamienie
Wszystkie doustne środki antykoncepcyjne mogą spowodować nieregularne krwawienie z pochwy (krwawienie międzymiesiączkowe i plamienie), szczególnie w czasie kilku pierwszych cykli stosowania. Dlatego wymagana jest ocena medyczna nieregularnych cykli po okresie dostosowania wynoszącym około 3 cykli. Jeśli nieregularne krwawienia będą się utrzymywać lub wystąpią po uprzednio regularnych cyklach, zalecane jest dokładne badanie w celu wykluczenia ciąży lub choroby organicznej. Po wykluczeniu ciąży lub choroby organicznej, możliwe jest dalsze podawanie leku Angiletta lub zastąpienie go innym produktem leczniczym.

Międzymiesiączkowe krwawienie może wskazywać, że skuteczność antykoncepcyjna jest obniżona (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”, „Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów” i punkt 4.5).

- Brak krwawienia z odstawienia
Krwawienie z odstawienia występuje po 21 dniach stosowania. Niekiedy, szczególnie w czasie pierwszych kilku miesięcy podawania, krwawienie na skutek odstawienia może nie wystąpić. Nie musi to jednak świadczyć o obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie nie występuje po cyklu, w którym pacjentka nie pominęła żadnej tabletki, 7-dniowy okres przerwy nie został przedłużony, pacjentka nie przyjmowała jednocześnie żadnego innego leku i nie miała wymiotów ani biegunki, ciąża jest mało prawdopodobna i stosowanie leku Angiletta powinno być kontynuowane. Jeżeli lek Angiletta nie był przyjmowany zgodnie z powyższymi instrukcjami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie z odstawienia nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, należy wykluczyć ciążę przed kontynuacją leczenia.
Leki ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie powinny być stosowane jednocześnie z lekiem Angiletta (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: w celu rozpoznania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego jednocześnie podawanych leków.

Wpływ innych produktów leczniczych na lek Angiletta

Podczas przyjmowania leków indukujących enzymy mikrosomalne mogą wystąpić interakcje, które mogą prowadzić do podwyższonego klirensu hormonów płciowych, a w konsekwencji do krwawień międzymiesiączkowych i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej leku.

Postępowanie

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

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety przyjmujące leki indukujące enzymy powinny przejściowo stosować metodę barierową lub inną metodę antykoncepcyjną oprócz złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC). Metoda barierowa musi być stosowana przez cały czas jednoczesnego stosowania leków indukujących enzymy oraz przez 28 dni po ich odstawieniu.

Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków będzie trwało dłużej niż przyjmowanie aktywnych tabletek w opakowaniu COC, należy pominąć 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek i natychmiast rozpocząć kolejne opakowanie COC.

Leczenie długotrwałe

U kobiet długotrwałe leczonych substancjami czynnymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC) (zmniejszona skuteczność COC z powodu indukcji enzymów), np.:

barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz leki stosowane w leczeniu HIV rytonawir, newirapina oraz efawirenz i potencjalnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata oraz leki zawierające wyciąg z dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zróżnicowanym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC)

W przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiele skojarzeń z inhibitorami proteazy HIV oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzenia z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu lub substancji z grupy progestyn w surowicy. Efekt netto tych zmian może być klinicznie znaczący w niektórych przypadkach.

W związku z tym należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego jednocześnie przyjmowanych leków w leczeniu HIV/HCV w celu rozpoznania potencjalnych interakcji pomiędzy lekami oraz zapoznania się z wszelkimi zaleceniami związanymi ze stosowaniem tych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości kobiety przyjmujące inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcji.

Następujące produkty lecznicze/substancje czynne mogą obniżać stężenie etynyloestradiolu w surowicy:

- wszystkie produkty lecznicze, które zwiększają motorykę żołądkowo-jelitową (np. metoklopramid) lub wpływają na absorpcję (takie jak węgiel aktywowany).

Następujące produkty lecznicze/ substancje czynne mogą zwiększać stężenie etynyloestradiolu w surowicy:

- substancje czynne, które hamują sulfonację etynyloestradiolu w ścianie jelit, takie jak kwas askorbinowy i paracetamol
- atorwastatyna (zwiększa AUC etynyloestradiolu o 20%)
- substancje czynne, które hamują enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

Interakcje farmakodynamiczne

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny może zwiększyć ryzyko podwyższenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3. i 4.5). Dlatego pacjentki, które stosują Angiletta muszą stosować inne metody zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii tym skojarzeniem leków. Angiletta może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tym skojarzeniem leków.

Etynyloestradol może wpływać na metabolizm innych substancji:

- przez hamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co powoduje wzrost stężenia w surowicy takich substancji czynnych, jak diazepam (i inne benzodiazepiny metabolizowane przez hydroksylację), cyklosporyna, teofilina i prednizolon.
- przez indukowanie glukuronidacji, a tym samym obniżanie stężenia, na przykład klofibratu, paracetamolu, morfiny i lorazepamu.

Zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe może być zmienione w wyniku wpływu na tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

Może się to również odnosić do ostatnio przyjmowanego leku. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego przepisywanych leków, sprawdzając informacje o potencjalnych interakcjach z lekiem Angiletta.

Badania diagnostyczne

Przyjmowanie COC może wpływać na niektóre badania diagnostyczne, takie jak testy czynności wątroby, nadnerczy i tarczycy, stężenie w osoczu białek nośnikowych (takich jak SHBG, lipoproteiny), parametry gospodarki węglowodanowej i parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te na ogół mieszczą się w zakresie normy. Rodzaj i ciężkość nasilenia takich zaburzeń zależy częściowo od rodzaju i dawki stosowanych hormonów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Angiletta jest przeciwwskazane podczas ciąży. Przed zastosowaniem leku należy wykluczyć ciążę. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku Angiletta, należy natychmiast przerwać leczenie. Do chwili obecnej badania epidemiologiczne nie wykazały klinicznych dowodów działania teratogennego lub fetotoksycznego, w razie przypadkowego przyjmowania estrogenów w połączeniu z innymi progestagenami w dawkach zbliżonych do tych zawartych w leku Angiletta. Pomimo, że doświadczenia na zwierzętach wykazały objawy toksyczności dla czynności reprodukcyjnych (patrz punkt 5.3), dane kliniczne dotyczące ponad 330 ciąż u kobiet przyjmujących octan chlormadynonu nie wykazały działania embriotoksycznego.

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

Estrogeny mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one wpływać na ilość i skład mleka ludzkiego. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem, wywierając wpływ na dziecko. Dlatego nie należy stosować leku Angiletta podczas laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, które wskazywałyby, że hormonalne leki antykoncepcyjne wywierają negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były krwawienie międzymiesiączkowe, plamienie, bóle głowy i bóle piersi. Niżej wymienione działania niepożądane zgłaszano po podaniu octanu chlormadynonu i etynyloestradiolu w badaniu klinicznym z udziałem 1629 kobiet.

Częstości są zdefiniowane, jak następuje:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$; $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$; $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, pobudzenie, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, migrena (i (lub) nasilenie tych dolegliwości)

Zaburzenia oka

Często: zmiany widzenia

Rzadko: zapalenie spojówek, dyskomfort przy stosowaniu szkieł kontaktowych

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: nagła utrata słuchu, szumy w uszne

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, niewydolność krążenia, żylaki, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty

Niezbyt często: ból brzucha, wzdęcie, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Niezbyt często: nieprawidłowa pigmentacja, ostuda, utrata włosów, suchość skóry

Rzadko: pokrzywka, skórne reakcje alergiczne, wyprysk, rumień, świąd, nasilenie łuszczycy, hirsutyzm

Bardzo rzadko: rumień guzowaty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból pleców, zaburzenia mięśniowe

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: wydzielina z pochwy, bolesne miesiączki, brak miesiączki,

Często: ból w dole brzucha

Niezbyt często: mlekotok, gruczolakowłókniak piersi, kandydoza narządów płciowych, torbiel jajnika

Rzadko: powiększenie piersi, zapalenie sromu i pochwy, krwotok miesięczkowy, zespół przedmiesiączkowy

Zaburzenia układu odpornościowego

Niezbyt często: nadwrażliwość na lek wraz z reakcjami alergicznymi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, uczucie ciężkości kończyn, obrzęk, wzrost masy ciała

Niezbyt często: utrata popędu płciowego, obfite pocenie się

Rzadko: zwiększenie apetytu

Badania diagnostyczne

Często: wzrost ciśnienia tętniczego

Niezbyt często: zmiany stężenia lipidów we krwi, hipertriglicydemia

Następujące działania niepożądane zgłaszano również po zastosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg octanu chlormadynonu:

- U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwienego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.
- Zwiększone ryzyko zaburzeń układu żółciowego obserwowano w niektórych badaniach nad długotrwałym podawaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- W rzadkich przypadkach po zastosowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwowano łagodne lub rzadziej, złośliwe nowotwory wątroby, które powodowały potencjalnie śmiertelne krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.4).
- Nasilenie przewlekłego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; patrz także punkt 4.4).

Patrz punkt 4.4 w celu uzyskania dalszych informacji o innych poważnych działaniach niepożądanych, takich jak rak szyjki macicy lub rak piersi.

Interakcje

Interakcje innych leków (indukujących enzymy) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi mogą prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej leku (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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat ciężkich działań toksycznych w przypadku przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz, w przypadku młodych dziewcząt, krwawienie z pochwy. W rzadkich przypadkach może być konieczna kontrola równowagi wodno- elektrolitowej i czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układowe hormonalne środki antykoncepcyjne; progestageny i estrogeny, preparaty złożone.
Kod ATC: G3AA16.

Stosowanie leku Angiletta w sposób ciągły przez 21 dni powoduje zahamowanie przysadkowego wydzielania FSH i LH i w związku z tym, zahamowanie owulacji. Śluzówka macicy ulega proliferacji i transformacji wydzielniczej. Zmieniają się również właściwości śluzu szyjki macicy. Zapobiega to migracji spermy przez kanał szyjki macicy i zmienia ruchliwość plemników.

Najmniejsza dobowo dawka octanu chlormadynonu, konieczna do całkowitego zahamowania owulacji, wynosi 1,7 mg. Dawka powodująca całkowitą transformację śluzówki macicy wynosi 25 mg na cykl.

Octan chlormadynonu jest progestagenem antyandrogenowym. Jego działanie opiera się na zdolności do wypierania androgenów z ich receptorów.

Skuteczność kliniczna

W badaniach klinicznych, w których 1655 kobietom przez 2 lata (w ponad 22 000 cyklów miesięczkowych) podawano 2 mg octanu chlormadynonu i 0,03 mg etynyloestradolu, wystąpiło 12 ciąż. Siedem kobiet stosowało lek niewłaściwie, miało współistniejące choroby powodujące nudności i wymioty lub stosowało inne produkty lecznicze, mogące obniżać skuteczność antykoncepcyjną hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Wskaźnik Pearl'a	Liczba ciąż	Wskaźnik Pearl'a	95% przedział ufności
Praktyczne stosowanie	12	0,698	[0,389; 1,183]
Idealne stosowanie	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Octan chlormadynonu (CMA)

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, octan chlormadynonu wchłania się szybko i niemal całkowicie. Biodostępność układowa CMA jest wysoka, ponieważ lek nie podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1-2 godzinach.

Dystrybucja

CMA wiąże się z białkami ludzkiego osocza, głównie albuminą, w ponad 95%. Jednak CMA nie wykazuje powinowactwa do globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG; ang. Sex Hormone Binding Globuline) lub globuliny wiążącej hormony kory nadnerczy (CBG, ang. Corticoid Binding Globulin). W organizmie CMA gromadzi się głównie w tkance tłuszczowej.

Metabolizm

W wyniku różnego typu procesów redukcji i utleniania oraz sprzęgania z glukuronidami i siarczanem powstaje wiele różnych metabolitów. Główne metabolity w osoczu ludzkim to: 3 α - i 3 β -hydroksy-CMA, których okresy półtrwania nie różnią się znacząco od okresu półtrwania substancji macierzystej. Aktywność androgenowa 3-hydroksy-metabolitów jest podobna jak samego CMA. Metabolity CMA występują w moczu głównie w postaci koniugatów. Po hydrolizie enzymatycznej głównym metabolitem jest 2 α -hydroksy-CMA, a także 3-hydroksy i dihydroksymetabolity.

Eliminacja

CMA jest eliminowany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym około 34 godziny (po pojedynczej dawce) i 36-39 godzin (po dawkach wielokrotnych). Po podaniu doustnym, CMA i jego metabolity są wydalane zarówno z moczem, jak i z kałem w mniej więcej równych ilościach.

Etynyloestradol (EE)

Wchłanianie

EE jest szybko i niemal całkowicie absorbowany po podaniu doustnym; maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny. W wyniku sprzęgania przed przedostaniem się do krążenia ogólnego oraz metabolizmu pierwszego przejścia biodostępność bezwzględna etynyloestradolu wynosi 40% i wykazuje znaczne różnice międzyosobnicze (20-65%).

Dystrybucja

Dane dotyczące stężenia etynyloestradolu w osoczu podawane w literaturze znacznie się od siebie różnią. Etynyloestradol wiąże się w 98% z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Metabolizm

Podobnie jak naturalne estrogeny, etynyloestradol jest metabolizowany poprzez hydroksylację pierścienia aromatycznego przez cytochrom P-450. Głównym metabolitem jest 2-hydroksy-

etynyloestradiol, który ulega dalszym przemianom. Etynyloestradiol przed przedostaniem się do krążenia ogólnego podlega sprzęganiu zarówno w śluzówce jelita cienkiego, jak i w wątrobie. W moczu stwierdza się głównie glukuronidy, a w żółci i osoczu - siarczany.

Eliminacja

Średni okres półtrwania etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 12-14 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany z moczem i kałem w proporcji 2:3. Siarczan etynyloestradiolu jest wydalany z żółcią; po hydrolizie przez bakterie jelitowe podlega krążeniu wątrobowo-jelitowemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest niska. Ze względu na znaczne różnice pomiędzy gatunkami zwierząt doświadczalnych i człowiekiem, wyniki badań estrogenów u zwierząt można jedynie w niewielkim stopniu odnieść do stosowania estrogenów u ludzi. U zwierząt eksperymentalnych względnie małe dawki etynyloestradiolu, syntetycznego estrogenu często stosowanego w doustnych środkach antykoncepcyjnych, powodowały obumieranie zarodka, anomalie układu moczowo-płciowego i feminizację płodów męskich. Te efekty uważane są za specyficzne dla gatunku.

Octan chlormadynonu powodował obumieranie zarodków u królików, szczurów i myszy. Działanie teratogenne obserwowano również po dawkach embriotoksycznych u królików a u myszy już po zastosowaniu najniższych badanych dawek (1 mg/kg mc. na dobę). Znaczenie tych obserwacji odnośnie stosowania u ludzi nie jest jasne. Dane przedkliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (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 PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Lek jest dostępny w opakowaniach kalendarzowych po 1, 3, 4 i 6 blistrów, z których każdy zawiera 21 tabletek.

Do opakowań blistrowych może być dołączone etui do przechowywania blistrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20601

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.10.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.12.2018 r.