

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estmar, 150 µg + 20 µg, tabletki

Estmar, 150 µg + 30 µg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 150 µg dezogestrelu i 20 µg etynyloestradiolu.

Każda tabletki zawiera 150 µg dezogestrelu i 30 µg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki niepowlekana zawiera 58 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, białe lub prawie białe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o średnicy 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „141” z jednej strony i gładkie z drugiej.

Okrągłe, białe lub prawie białe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o średnicy 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „142” z jednej strony i gładkie z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak stosować Estmar

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, popijając, jeśli jest to konieczne, niewielką ilością płynu; tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na blistrze. Należy przyjmować po jednej tabletki na dobę przez kolejne 21 dni. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, w trakcie której zwykle pojawia się krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle pojawia się 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki i może utrzymywać się mimo rozpoczęcia przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Estmar

- *Pacjentki, które nie stosowały uprzednio antykoncepcji hormonalnej (przez ostatni miesiąc)*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięcznego). Przyjmowanie tabletek można też rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak podczas pierwszego cyklu zaleca się przez pierwszych 7 dni jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji.

- *Pacjentki przechodzące ze stosowania innego złożonego produktu antykoncepcyjnego (tabletek złożonych, systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego)*

Przyjmowanie produktu leczniczego Estmar należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (czyli ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną) poprzednio stosowanego złożonego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy w stosowaniu poprzedniego produktu bądź po przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzednio stosowanego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego przyjmowanie produktu leczniczego Estmar należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu, jednak nie później niż w dniu, w którym przypadłoby założenie kolejnego systemu.

Jeśli pacjentka stosowała wcześniejszą metodę regularnie (bez robienia przerwy) i zgodnie z zaleceniami oraz jeśli jest pewna, że nie jest w ciąży, to może w dowolnym dniu cyklu przejść z poprzednio stosowanej antykoncepcji na inny środek. Przerwa w przyjmowaniu hormonów w poprzedniej metodzie nigdy nie powinna trwać dłużej, niż jest to zalecane.

Nie wszystkie środki antykoncepcyjne (system transdermalny, system terapeutyczny dopochwowy) muszą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach Unii Europejskiej.

- *Pacjentki przechodzące ze stosowania produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletek zawierających wyłącznie progestagen, iniekcji, implantów) bądź systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen*

Można w dowolnym dniu przejść ze stosowania tabletek zawierających wyłącznie progestagen (w przypadku implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego w dniu jego usunięcia, a w przypadku iniekcji w dniu, w którym przypadłaby kolejna iniekcja), jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się dodatkowo stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć od razu po poronieniu. W tym przypadku nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji.

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

Należy zalecić **rozpoczęcie przyjmowania tabletek** między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek pacjentce powinno się zalecić dodatkowe stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli jednak pacjentka odbyła już wcześniej stosunek płciowy, wówczas przed rozpoczęciem stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego powinno się najpierw wykluczyć ewentualną ciążę bądź powinno się odczekać do wystąpienia pierwszej miesiączki.

- *W przypadku kobiet karmiących piersią*

Patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki wyniesie **mniej niż 12 godzin**, wówczas skuteczność antykoncepcyjna będzie zachowana.

W tym przypadku tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, a kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki wyniesie **więcej niż 12 godzin**, wówczas skuteczność antykoncepcyjna może się zmniejszyć. Postępowanie, w przypadku gdy pacjentka zapomniała o przyjmowaniu tabletek, powinno uwzględniać następujące dwie zasady:

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może nigdy być dłuższa niż 7 dni.
2. Do uzyskania odpowiednio skutecznego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki konieczne jest nieprzerwane przyjmowanie tabletek przez 7 kolejnych dni.

W związku z powyższym, na potrzeby codziennej praktyki, można sformułować następujące zalecenia:

- *Pierwszy tydzień stosowania tabletek*

Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczało to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez kolejne 7 dni należy też dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeśli w okresie poprzedzających 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

- *Drugi tydzień stosowania tabletek*

Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczałoby to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeśli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki pacjentka stosowała tabletki w sposób prawidłowy, wówczas nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli jednak pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, wówczas powinno się jej zalecić stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni.

- *Trzeci tydzień stosowania tabletek*

Ze względu na zbliżanie się 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej staje się bardzo realne. Jednak poprzez zmodyfikowanie harmonogramu przyjmowania tabletek nadal można zapobiec obniżeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosując się do jednej z podanych dwóch opcji, nie ma zatem potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, jeśli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki pacjentka zastosowała wszystkie tabletki w sposób prawidłowy. Jeśli tak się nie stało, pacjentka powinna zastosować się do pierwszej z poniższych dwóch opcji oraz zastosować przez kolejne 7 dni szczególne środki ostrożności.

1. Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczało to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z następnego blistra należy rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu przyjmowania tabletek z aktualnego opakowania, czyli bez robienia jakiegokolwiek przerwy pomiędzy jednym, a drugim opakowaniem. Jest mało prawdopodobne, że krwawienie z odstawienia wystąpi przed zakończeniem drugiego opakowania, choć w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić

plamienie lub krwawienie.

2. Można też zalecić pacjentce przerwanie przyjmowania tabletek z aktualnego blistera. Pacjentka powinna wówczas zastosować przerwę w przyjmowaniu tabletek trwającą maksymalnie 7 dni, włączając w ten okres dni, w których zapomniała przyjąć tabletkę, a po zakończeniu tego okresu powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistera.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek i niewystąpienia krwawienia z odstawienia podczas pierwszego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki) wchłanianie może nie być całkowite i wówczas należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeśli wymioty wystąpią w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki lub w przypadku ciężkiej lub długotrwałej biegunki należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek podanymi w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeśli pacjentka nie chce zmieniać dotychczasowego harmonogramu przyjmowania tabletek, wówczas dodatkowe tabletki musi przyjąć z innego blistera.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Produkt leczniczy nie jest wskazany do opóźniania dnia rozpoczęcia krwawienia. Jednak, jeśli w wyjątkowych sytuacjach zachodzi potrzeba opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistera produktu leczniczego Estmar bez robienia przerwy pomiędzy opakowaniami. Tabletki z drugiego opakowania można przyjmować tak długo, jak jest to pożądane przez pacjentkę, aż do jego wyczerpania. W tym okresie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Wówczas można powrócić do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Estmar po zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Aby przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż ma to miejsce w przypadku aktualnie stosowanego schematu przyjmowania tabletek, można skrócić najbliższy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek o odpowiednią liczbę dni. Im krótsza będzie przerwa, tym większe będzie ryzyko niewystąpienia krwawienia z odstawienia oraz ryzyko wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i plamienia podczas stosowania następnego opakowania (tak jak miałyby to miejsce w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dezogestrelu u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej schorzeń po raz pierwszy podczas stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).

- Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, 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 zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, jeśli nie doszło do normalizacji parametrów czynnościowych wątroby.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Potwierdzona obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego zależnego od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworu narządów płciowych lub nowotworu piersi).
- Rozrost endometrium.
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Ciąża lub jej podejrzenie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Estmar . W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregoś z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Estmar.

Zaburzenia układu krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Estmar 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, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Estmar, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją również pewne dowody, świadczące, że ryzyko jest zwiększone, gdy złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych produktów 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).

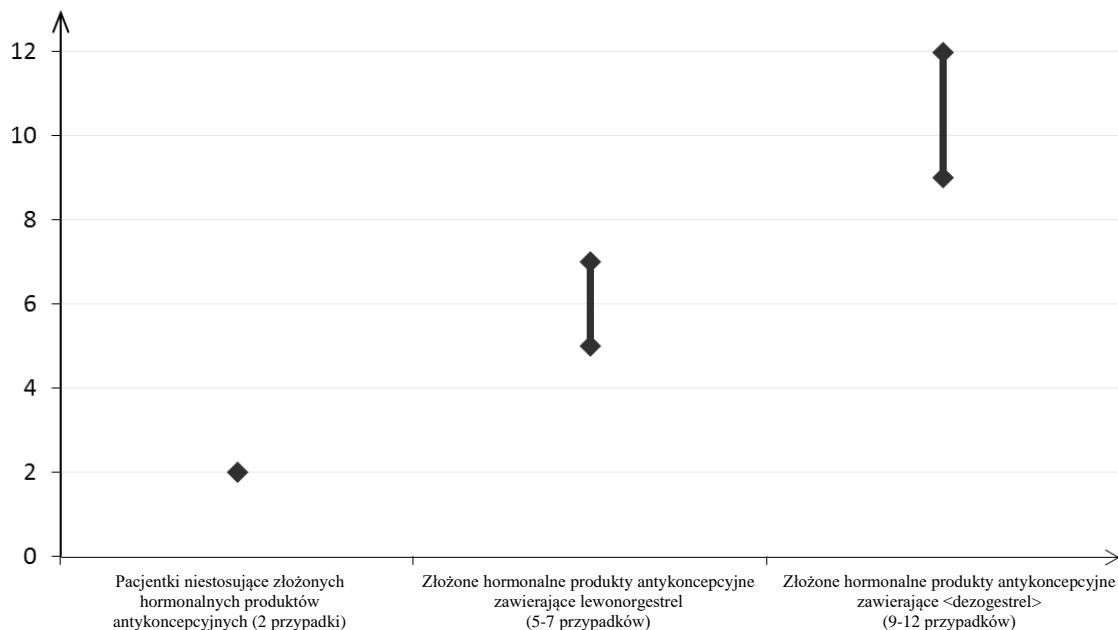
Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające 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 być śmiertelna w 1-2% przypadków.

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.

Wykres 1: Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej



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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela 1). Stosowanie produktu leczniczego Estmar 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 produktów 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.

<p>Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Estmar nie przerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żylnej 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 produkty antykoncepcyjne.

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

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

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;

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

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

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

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

Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela 2). Stosowanie produktu leczniczego Estmar jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych 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 produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela 2: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

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

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty 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, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

- Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie doustnych produktów antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zakażonych ludzkim wirusem brodawczaka (HPV). Nadal jednak nie ma pewności co do tego, w jakim stopniu na obserwację tę miały wpływ czynniki zakłócające (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub różnice w stosowaniu mechanicznych metod antykoncepcji).
- W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych stwierdzono nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) zachorowania na raka sutka u kobiet aktualnie stosujących złożone produkty antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w okresie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych. Ponieważ rak sutka jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków raka sutka u kobiet aktualnie lub w przeszłości stosujących złożone produkty antykoncepcyjne jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka sutka. Badania te nie dostarczają dowodów

na istnienie związków przyczynowo-skutkowych. Stwierdzone w tych badaniach zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszej wykrywalności raka sutka u pacjentek stosujących złożone produkty antykoncepcyjne, z biologicznych skutków działania złożonych produktów antykoncepcyjnych lub obydwu tych czynników jednocześnie. Nowotwory sutka rozpoznawane u kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone produkty antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane klinicznie niż nowotwory rozpoznawane u kobiet nigdy nieprzyjmujących złożonych produktów antykoncepcyjnych.

- W rzadko występujących przypadkach u kobiet przyjmujących złożone produkty antykoncepcyjne stwierdzano nowotwory łagodne wątroby, a jeszcze rzadziej – nowotwory złośliwe wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Należy rozważyć możliwość wystąpienia nowotworu wątroby w diagnostyce różnicowej, jeżeli występuje silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego do jamy brzusznej u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne.

Inne schorzenia

- Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych produktów antykoncepcyjnych może być większe u kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii.
- Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone produkty antykoncepcyjne notowano niewielkie zwyki ciśnienia tętniczego, to klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego stwierdzano rzadko. Natychmiastowe odstawienie złożonych produktów antykoncepcyjnych uzasadnione jest wyłącznie w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono żadnego systematycznego związku pomiędzy stosowaniem złożonych produktów antykoncepcyjnych, a klinicznym nadciśnieniem tętniczym. Jeśli jednak w trakcie stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, wskazane jest odstawienie złożonych produktów antykoncepcyjnych i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli po zastosowaniu przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych uda się powrócić do prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, w uzasadnionych przypadkach, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych produktów antykoncepcyjnych.
- Zaobserwowano występowanie niektórych chorób lub ich zaostrzenie zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych, lecz dowody na występowanie związku ze stosowaniem złożonych produktów antykoncepcyjnych nie są jednoznaczne: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, niedosłuch związany z otosklerozą, obrzęk naczynioruchowy (wrodzony).
- W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych do czasu, gdy parametry czynności wątroby wrócą do normy. W przypadku nawrotu żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które po raz pierwszy pojawiły się podczas ciąży lub podczas stosowania steroidowych hormonów płciowych, konieczne jest przerwanie stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych.
- Choć złożone produkty antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, to brak dowodów wskazujących na konieczność dokonywania zmian w schemacie leczenia przeciwcukrzycowego w przypadku stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych (zawierających mniej niż 50 µg etynyloestradolu). Należy jednak uważnie obserwować pacjentki chorujące na cukrzycę podczas stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenia jelita grubego zostały powiązane ze stosowaniem złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.
- Sporadycznie może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku ostudy ciężarnych. Kobiety wykazujące tendencję do ostudy powinny unikać ekspozycji na promienie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych.

- 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.
- Produkt leczniczy Estmar zawiera laktozę. Lek ten nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Wybierając metodę antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

Wymagane badania lekarskie i konsultacje

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Estmar należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) i ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Estmar w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej 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.

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

Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych produktów antykoncepcyjnych może się zmniejszyć m.in. w przypadku pominięcia tabletek (punkt 4.2), występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (punkt 4.2) bądź w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (punkt 4.5).

W okresie stosowania produktu leczniczego Estmar nie należy stosować produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu leczniczego Estmar w osoczu i co za tym idzie zmniejszonej skuteczności klinicznej tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W przypadku wszystkich złożonych produktów antykoncepcyjnych mogą pojawiać się nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), szczególnie w pierwszych kilku miesiącach stosowania. Z tego też względu diagnostyka nieregularnych krwawień ma sens dopiero po upływie okresu adaptacyjnego obejmującego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia będą się utrzymywać lub wystąpią po uprzednio regularnych cyklach, wówczas należy wziąć pod uwagę możliwość przyczyn niehormonalnych i podjąć odpowiednie działania diagnostyczne w celu wykluczenia choroby nowotworowej lub ciąży. Działania te mogą obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych pacjentek może nie występować krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożone produkty antykoncepcyjne przyjmowane były zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, wówczas jest mało prawdopodobne, aby pacjentka była w ciąży. Jeżeli jednak tabletki były przyjmowane w sposób nieprawidłowy to w przypadku pierwszego braku krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie to nie wystąpi dwa razy pod rząd, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem następnego opakowania tabletek antykoncepcyjnych.

Zwiększenie aktywności AlAT

Podczas badań klinicznych, u pacjentek leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. hepatitis C virus infection) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) do wartości ponad 5-krotnie większych niż górna granica normy, wystąpiło istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu ustalenia możliwości występowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z drukami informacyjnymi pozostałych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Estmar

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne. Może to powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych oraz może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności doustnej antykoncepcji.

Postępowanie

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

Leczenie krótkotrwałe

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

Leczenie długotrwałe

Kobietom długotrwałe leczonym substancjami czynnymi indukującymi enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innych skutecznych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje:

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

Produkty lecznicze, które wykazują zmienne działanie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Skutki wyżej opisanych zmian mogą być w niektórych przypadkach istotne klinicznie.

Dlatego też należy wziąć pod uwagę informacje zawarte w charakterystykach jednocześnie podawanych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz związanych z nimi zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości,

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

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.

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

Wpływ produktu leczniczego Estmar na działanie innych produktów leczniczych

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Estmar przed rozpoczęciem terapii tym połączeniem leków, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Estmar można wznowić po 2 tygodniach od zakończenia leczenia tym połączeniem leków.

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń biochemicznych parametrów czynnościowych wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, a także na stężenie w osoczu białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcji lipidów i lipoprotein, parametry gospodarki węglowodanowej i parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Estmar w ciąży nie jest wskazane.

W przypadku wystąpienia ciąży stosowanie produktu leczniczego Estmar należy przerwać. Większość badań epidemiologicznych nie ujawniła ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety, które przed zajściem w ciążę przyjmowały złożone produkty antykoncepcyjne, ani też działania teratogenne w wyniku przypadkowego przyjęcia złożonych produktów antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

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

Karmienie piersią

Złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i wpływać na skład mleka kobiecego. W związku z powyższym nie należy zalecać stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych dopóki dziecko nie zostanie całkowicie odstawione od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Ilości te mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentek stosujących złożone produkty antykoncepcyjne nie zaobserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Inne działania niepożądane zgłaszane przez kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zostały opisane bardziej szczegółowo w punkcie 4.4.

Jak w przypadku wszystkich złożonych produktów antykoncepcyjnych, mogą pojawiać się zmiany w charakterze krwawień z dróg rodnych, szczególnie w pierwszych kilku miesiącach stosowania. Zmiany te mogą polegać na zmianie częstotliwości krwawień (brak, zmniejszenie częstości, zwiększenie częstości lub krwawienia ciągłe), zmianie nasilenia (zmniejszenie lub zwiększenie nasilenia) bądź zmianie czasu trwania.

Działania niepożądane o możliwym związku przyczynowo-skutkowym ze stosowaniem produktu leczniczego Estmar lub występujące u pacjentek stosujących złożone produkty antykoncepcyjne wymieniono w tabeli poniżej³. Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania: często ($\geq 1/100$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($< 1/1\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne	Obniżenie nastroju, zmiany nastroju	Zmniejszenie popędu płciowego	Zwiększenie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena	
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia naczyniowe			Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha	Wymioty, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pokrzywka	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, bolesność piersi	Powiększenie piersi	Upławy, wydzielina z piersi
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała		Zmniejszenie masy ciała

³ Opisując dane działanie niepożądane zastosowano odpowiednie określenie ze słownika MedDRA (wersja 11.0). Nie podano synonimów ani objawów powiązanych, choć należy je również brać pod uwagę.

Interakcje

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi (indukującymi enzymy) mogą doprowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji (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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień o ciężkich szkodliwych skutkach przedawkowania.

Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi produktami antykoncepcyjnymi można stwierdzić, że objawy, które mogłyby wystąpić w przypadku przedawkowania, byłyby następujące: nudności, wymioty i, u młodych dziewcząt, nieznaczne krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum, dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty złożone,

kod ATC: G 03 AA 09

Produkt leczniczy Estmar to złożony produkt antykoncepcyjny zawierający etynyloestradiol i progestagen dezogestrel.

Etynyloestradiol to dobrze znany syntetyczny estrogen.

Dezogestrel to syntetyczny progestagen. Po podaniu doustnym wywiera on silne działanie hamujące owulację.

Działanie antykoncepcyjne złożonych produktów antykoncepcyjnych jest oparte na wzajemnym oddziaływaniu różnych czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i wpływ na wydzielinę szyjki macicy. Oprócz działania zapobiegającego ciąży, złożone produkty antykoncepcyjne wykazują kilka pozytywnych skutków, co w porównaniu do działań negatywnych (patrz punkty 4.4 i 4.8) może być przydatne przy wyborze metody kontroli urodzeń. Cykl miesięczkowy staje się bardziej regularny, miesiączkowanie jest często mniej bolesne, a krwawienie mniej obfite. Dzięki temu ostatniemu działaniu może dochodzić do obniżenia częstości występowania niedoboru żelaza. W przypadku stosowania złożonych produktów antykoncepcyjnych o większej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradolu) ryzyko wystąpienia zmian włókniasto-torbielowatych piersi, torbieli jajników, zapalenia narządów miednicy mniejszej, ciąży pozamacicznej, raka endometrium i raka jajnika jest zmniejszone. Nadal wymaga potwierdzenia, czy powyższe ma zastosowanie również do złożonych produktów antykoncepcyjnych o niższej zawartości hormonów.

Dzieci i młodzież

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, dezogestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany i ulega przemianie do etonogestrelu. Maksymalne stężenie w surowicy zostaje osiągnięte po około 1,5 godziny. Biodostępność wynosi 62-81%.

Dystrybucja

Etonogestrel wiąże się z albuminami surowicy krwi i globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG). Tylko 2 - 4% stężenia leku we krwi występuje w postaci niezwiązanej, 40-70% wiąże się specyficznie z SHBG. Indukowane przez etynyloestradol zwiększenie stężenia SHBG wpływa na dystrybucję w obrębie białek surowicy krwi powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji dezogestrelu wynosi 1,5 l/kg.

Metabolizm

Etonogestrel jest całkowicie metabolizowany w wyniku przemian metabolicznych charakterystycznych dla związków steroidowych. Klirens metaboliczny osocza wynosi około 2 ml/min/kg mc. Nie stwierdzono żadnych interakcji z jednocześnie podawanym etynyloestradolem.

Eliminacja

Stężenie etonogestrelu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Końcowa faza dystrybucji leku określana jest przez okres półtrwania wynoszący około 30 godzin. Dezogestrel i jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 6:4.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę etonogestrelu wpływa stężenie SHBG, które jest trzykrotnie zwiększone przez etynyloestradol. W następstwie przyjęcia kolejnych dziennych dawek poziomy leku w surowicy wzrastają około dwu do trzykrotnie osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu leczenia.

Etynyloestradol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, etynyloestradol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność, będąca wynikiem przedsystemowego sprzęgania oraz metabolizmu pierwszego przejścia wynosi około 60%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol w znacznym stopniu, lecz niespecyficznie wiąże się z albuminami surowicy krwi (około 98,5%) i powoduje zwiększenie stężenia SHBG w osoczu. Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedsystemowemu sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens 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

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi zmniejsza się w dwóch fazach, końcowa faza dystrybucji leku określana jest przez okres półtrwania wynoszący około 24 godzin. Lek w postaci niezmienionej nie jest wydalany. Metabolity etynyloestradiolu wydalone są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów etynyloestradiolu wynosi około 1 dobę.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągnięty jest po 3-4 dobach, kiedy stężenie produktu leczniczego w surowicy jest o około 30-40% większe niż po podaniu pojedynczej dawki .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla pacjentek stosujących zgodnie z zaleceniami złożone środki antykoncepcyjne. Te dane oparte są na badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i działania toksycznego na rozrodczość. Jednakże, należy pamiętać, że hormony płciowe mogą stymulować rozrost tkanek i nowotworów hormonozależnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Skrobia ziemniaczana
All-rac- α -Tokoferol
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Lek przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister kalendarzowy z PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierający 21 tabletek w opakowaniach po 1, 3 lub 6 blistrów. Każdy blister pakowany jest w trójwarstwową saszetkę.

Przezroczysty blister kalendarzowy z PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierający 21 tabletek w opakowaniach po 1, 3 lub 6 blistrów. Każdy blister pakowany jest w trójwarstwową saszetkę z środkiem pochłaniającym wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20929
20930

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2019