

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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 powlekane.

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy ok. 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę powlekaną codziennie, o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni, z następującą po nich siedmiodniową przerwą, podczas której nie przyjmuje się tabletek; krwawienie z odstawienia, podobne do krwawienia miesięczkowego, powinno wystąpić po 2-4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Clormetin należy rozpocząć po siedmiodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy nadal trwa.

Sposób podawania

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

Rozpoczęcie stosowania tabletek powlekanych

Kobiety, które nie stosowały wcześniej antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesiączkowego)

Przyjmowanie tabletek powlekanych należy rozpocząć w pierwszym dniu prawidłowego cyklu miesiączkowego, tzn. w pierwszym dniu kolejnej miesiączki. Jeżeli pierwsza tabletka powlekana zostanie przyjęta w pierwszym dniu cyklu, ochrona antykoncepcyjna występuje już od pierwszego dnia przyjęcia tabletki powlekanej i utrzymuje się w trakcie siedmiodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Przyjmowanie tabletek można także rozpocząć od drugiego do piątego dnia miesiączki, niezależnie od tego, czy krwawienie zakończyło się czy nie. W tym przypadku, należy stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji przez pierwszych siedem dni stosowania tabletek.

Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego upłynęło ponad pięć dni, należy zalecić kobiecie, aby poczekała z rozpoczęciem stosowania produktu Clormetin do czasu wystąpienia kolejnej miesiączki.

Zmiana z innego hormonalnego środka antykoncepcyjnego na produkt leczniczy Clormetin

Zmiana ze stosowania innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin należy rozpocząć w pierwszym dniu po zakończeniu przerwy w stosowaniu tabletek lub po zakończeniu przyjmowania tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (ang. progestogen-only-pill, POP)

Pierwszą tabletkę powlekaną produktu leczniczego Clormetin należy przyjąć w następnym dniu po zakończeniu stosowania produktu zawierającego wyłącznie progestagen. W ciągu pierwszych siedmiu dni przyjmowania tabletek, należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji.

Zmiana z antykoncepcji hormonalnej w postaci wstrzyknięć lub implantu

Stosowanie produktu leczniczego Clormetin można rozpocząć w dniu usunięcia implantu lub w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. Przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji.

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży, przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin można rozpocząć natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcji.

Po porodzie, poronieniu lub przerwaniu ciąży w drugim trymestrze ciąży

Kobiety, które nie karmią piersią, mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Clormetin pomiędzy 21. a 28. dniem po porodzie, a dodatkowa mechaniczna metoda antykoncepcji nie jest konieczna.

Jeżeli produkt zaczęto stosować później niż po 28 dniach po porodzie, konieczne jest stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcji przez pierwszych siedem dni.

Jeżeli kobieta odbyła już stosunek płciowy, przed rozpoczęciem stosowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do kolejnego krwawienia miesiączkowego.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

Nie należy stosować produktu leczniczego Clormetin, jeśli kobieta karmi piersią.

Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Clormetin

Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Clormetin obecnie trwający cykl może być wydłużony o około tydzień.

Nieregularne przyjmowanie tabletek

Jeżeli kobieta zapomni przyjąć tabletkę powlekana, ale przyjmie ją w ciągu **12 godzin** od planowanego czasu przyjęcia tabletek, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcji. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek powlekanych jak dotychczas.

Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki powlekanej **upłynęło więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek powinno być zgodne z następującymi dwoma podstawowymi zasadami:

1. nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni;
2. dla zachowania właściwego stopnia zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajnik niezbędne jest 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek.

Należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę powlekana, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Kolejną tabletkę powlekana należy przyjąć o zwykłej porze. Dodatkowo, przez następne 7 dni należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli pominięto przyjmowanie tabletek w 1. tygodniu cyklu i w ciągu poprzednich 7 dni (w tym w okresie przerwy w stosowaniu tabletek) doszło do stosunku płciowego, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im krótszy jest czas do okresu przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli obecnie opakowanie zawiera mniej niż 7 tabletek, należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin z następnego opakowania natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z obecnie używanego opakowania, tzn. bez przerwy w przyjmowaniu tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Krwawienie z odstawienia prawdopodobnie nie wystąpi do zakończenia przyjmowania tabletek z obecnego opakowania, jednak może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Jeżeli po zakończeniu stosowania tabletek z drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy wykonać test ciążowy.

Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki

Jeżeli w ciągu 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, wchłanianie produktu może być zmniejszone i skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie może być zagwarantowana. W tym przypadku należy postępować zgodnie z zaleceniami w punkcie „Nieregularne przyjmowanie tabletek” (patrz powyżej). Należy kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, kobieta powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Clormetin bez zachowywania okresu przerwy w stosowaniu leku. Przedłużone przyjmowanie tabletek można kontynuować według potrzeb, nawet do czasu zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu przyjmowania tabletek może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe. Następnie, po siedmiodniowej przerwie, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w obecnie stosowanym schemacie, można zalecić kobiecie skrócenie przerwy w stosowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że w trakcie przyjmowania tabletek będą występowały niewielkie krwawienia międzymiesiączkowe lub plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi w trakcie stosowania produktu leczniczego Clormetin, produkt należy natychmiast odstawić:

- niedostatecznie kontrolowana cukrzyca;

- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego (stałe utrzymujące się wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg);
- występowanie lub ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (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) lub zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej 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 żylnej 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 i w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. *transient ischaemic attack*, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulanty toczeniowe).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby do czasu, gdy parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Uogólniony świąd, zastój żółci, szczególnie gdy wystąpiły podczas ostatniej ciąży lub podczas leczenia estrogenami.
- Zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor, zaburzenia wydzielania żółci.
- Występowanie w przeszłości lub obecnie nowotworów wątroby.
- Silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.8).
- Pierwszy lub kolejny napad porfirii (wszystkich 3 rodzajów, szczególnie porfirii nabytej).
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów zależnych od hormonów, takich jak nowotwory piersi lub macicy.
- Ciężkie zaburzenia metabolizmu lipidów.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią.
- Wystąpienie po raz pierwszy migrenowego bólu głowy lub częstsze występowanie bardzo silnych bólów głowy.
- Ostre zaburzenia czuciowe, np. zaburzenia widzenia lub słuchu.
- Zaburzenia motoryczne (szczególnie niedowład).
- Zwiększenie częstości napadów padaczki.
- Ciężka depresja.
- Nasilenie otosklerozy podczas ostatniej ciąży.
- Brak krwawienia miesiączkowego, o nieustalonej etiologii.
- Przerost śluzówki macicy.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

- Nadwrażliwość na octan chlormadynonu, etynyloestradiol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazanie może stanowić również obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej lub żyłnej (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Clormetin jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir lub produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, związanych ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem i liczbą wypalanych papierosów, szczególnie u kobiet po 35. roku życia. Kobiety w wieku powyżej 35 lat palące papierosy powinny stosować inne metody antykoncepcji.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka występowania różnych ciężkich chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu lub nowotwory wątroby. Zachorowalność i śmiertelność zwiększają się wyraźnie w przypadku obecności innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość i cukrzyca.

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

Choroba zakrzepowo-zatorowa i inne choroby naczyniowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Zaburzenia te występują rzadko. U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Clormetin w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego 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 ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, rozumie jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

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

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

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

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

Liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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.

Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco zwiększyć się w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Clormetin jest przeciwwskazane, jeśli u kobiety występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej (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 żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze zwiększeniem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego (na co najmniej cztery 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.
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.	Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Clormetin nie przerwano odpowiednio wcześniej.

Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żyłą chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jeżeli zamknięcie światła 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 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 niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Clormetin jest przeciwwskazane, jeżeli u kobiety 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 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania ich stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować kobietę, że w razie wystąpienia następujących objawów powinna natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje 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 sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

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

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

Kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne należy poinformować o konieczności skonsultowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia ewentualnych objawów zakrzepicy. W razie podejrzenia lub potwierdzenia zakrzepicy należy przerwać stosowanie produktu Clormetin.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV). Jednak pozostaje kwestią sporną, czy nie wynika to z wpływu czynników dodatkowych (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian (patrz także „Badanie lekarskie”).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych odnotowano niewielkie zwiększenie względnego ryzyka (ang. *Relative Risk*, RR = 1,24) wystąpienia raka piersi u kobiet obecnie przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo w ciągu 10 lat po odstawieniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ u kobiet poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet obecnie lub niedawno stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach łagodnych nowotworów wątroby i jeszcze rzadszych przypadkach złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te mogą prowadzić 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 wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym możliwość występowania guzów wątroby i odstawić produkt leczniczy Clormetin.

Inne schorzenia

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. Należy zalecić kobiecie, aby skontaktowała się z lekarzem, jeśli wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia.

Mimo, że u wielu kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję odnotowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego istotne klinicznie. Do tej pory nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a istotnym klinicznie nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Clormetin rozwinie się istotne klinicznie nadciśnienie tętnicze, produkt leczniczy należy odstawić i rozpocząć leczenie nadciśnienia. Jeżeli leczenie przeciwnadciśnieniowe doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego można ponownie zastosować Clormetin.

U kobiet, u których występowała opryszczka ciężarnych, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wywołać jej nawrót. U kobiet z hipertriglicerydemią lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicerydemii, podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczk cholestatycznej, która występowała wcześniej podczas ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych, wymaga odstawienia złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmieniać oporność obwodową na insulinę oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji w trakcie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Niezbyt często może wystąpić ostuda na skórze, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do występowania tego typu zmian powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy wrodzonego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Środki ostrożności

Stosowanie estrogenów lub skojarzenia estrogenu z progestagenem może mieć negatywny wpływ na pewne choroby i (lub) stany. Wymagany jest szczególny nadzór kliniczny w przypadku:

- padaczki,
- stwardnienia rozsianego,
- tężyczk,
- migreny (patrz także punkt 4.3),
- astmy,
- niewydolności serca lub nerek,
- płasawicy Sydenhama (płasawicy małej),
- cukrzycy (patrz także punkt 4.3),
- zaburzeń wątroby (patrz także punkt 4.3),
- dyslipoproteinemii (patrz także punkt 4.3),
- chorób autoimmunologicznych (w tym toczenia rumieniowatego układowego),
- otyłości,
- nadciśnienia tętniczego (patrz także punkt 4.3),
- endometriozy,
- żylaków,
- zapalenia żył (patrz także punkt 4.3),
- zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz także punkt 4.3),
- mastopatii,
- mięśniaków macicy,
- opryszczki ciężarnych,
- przewlekłej zapalnej choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; patrz także punkt 4.8).

Badania lekarskie, konsultacje

Przed rozpoczęciem stosowania lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Clormetin, 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 kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Clormetin w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych 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 środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania antykoncepcyjnego może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletki powlekanej (patrz punkt „Nieregularne przyjmowanie tabletek”), wystąpienia wymiotów lub zaburzeń jelitowych, w tym biegunki, bądź też podczas długotrwałego, jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5) oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, występowania zaburzeń metabolicznych.

Wpływ na kontrolę cyklu miesięczkowego

Krwawienie lub plamienie śródcykliczne

Podczas stosowania wszystkich hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienia), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego też, ocena medyczna występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacyjnym, który trwa około trzech cykli. W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach podczas stosowania produktu leczniczego Clormetin, należy wykonać odpowiednie badania w celu wykluczenia ciąży lub zmian organicznych. Jeżeli wykluczono te stany, można kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin lub zamienić ten produkt na inny środek antykoncepcyjny.

Krwawienie międzymiesiączkowe może świadczyć o zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”, „Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki” oraz punkt 4.5).

Brak krwawienia z odstawienia

Po 21 dniach przyjmowania produktu zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. W pojedynczych przypadkach, a szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tabletek, krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jednakże nie musi to być objawem zmniejszenia skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie z odstawienia nie występuje po jednym cyklu stosowania tabletek, podczas którego nie pominięto żadnej tabletki powlekanej, przerwa w przyjmowaniu tabletek nie była dłuższa niż 7 dni, nie stosowano jednocześnie innych leków i nie występowały wymioty lub biegunka, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo ciąży u pacjentki i przyjmowanie produktu leczniczego Clormetin można kontynuować. Jednak, jeżeli zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Clormetin nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, przed kontynuacją hormonalnej antykoncepcji należy wykluczyć ciążę.

Podczas stosowania produktu leczniczego Clormetin nie należy przyjmować produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir lub dazabuwir w monoterapii lub w połączeniu z rybawirynem, większe niż pięciokrotne zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) powyżej górnej granicy normy, występowało istotnie statystycznie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5). Dodatkowo, również u pacjentek leczonych produktem leczniczym zawierającym glekaprewir/pibrentaswir, obserwowano zwiększenie

aktywności ALAT u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol takie, jak złożone hormonalne leki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir lub dasabuwir, z lub bez rybawiryny, lub produktów leczniczych zawierających glekaprewir/pibrentaswir może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). W związku z tym u kobiet stosujących produkt leczniczy Clormetin, przed rozpoczęciem stosowania tych produktów leczniczych, należy zmienić stosowaną metodę antykoncepcji (np. na środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestageny lub metody niehormonalne). Produkt leczniczy Clormetin można zastosować ponownie po 2 tygodniach od zakończenia stosowania tych produktów leczniczych.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Clormetin

Interakcje mogą wystąpić z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w wątrobie, co może powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zwykle w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymów może utrzymywać się przez mniej więcej 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe powinny tymczasowo, stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcyjną oprócz złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Metoda mechaniczna musi być stosowana przez cały okres leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po jego zakończeniu.

Jeżeli leczenie to trwa dłużej niż do zakończenia przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z bieżącego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długoterminowe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe, zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, barbeksaklon, fenytoina, prymidon, modafinil, ryfampicyna, ryfabutyna oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Następujące produkty lecznicze i (lub) substancje czynne mogą zmniejszać stężenie etynyloestradiolu w surowicy poprzez nasilenie perystaltyki przewodu pokarmowego lub zaburzenie wchłaniania: metoklopramid, węgiel aktywny.

Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym jednocześnie stosowanie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też, zalecając jednocześnie stosowanie produktów leczniczych stosowanych w zakażeniach HIV i (lub) HCV, należy zapoznać się informacjami dotyczącymi tych leków w celu zidentyfikowania możliwych interakcji oraz odpowiednich zaleceń z nimi związanych. W razie jakichkolwiek wątpliwości, podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Następujące produkty lecznicze i (lub) substancje czynne mogą zwiększać stężenie etynyloestradiolu w surowicy:

- substancje czynne, które hamują sprzężanie etynyloestradiolu z kwasem siarkowym w ścianie jelita, np. kwas askorbinowy lub paracetamol,
- atorwastatyna (zwiększenie AUC etynyloestradiolu o 20%),
- substancje czynne hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

Wpływ produktu leczniczego Clormetin na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. W związku z tym, ich stężenia w osoczu, jak i tkankach mogą zwiększać się albo zmniejszać się.

- Poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby mogą prowadzić do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne hydroksylowane benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i prednizolon.
- Poprzez indukcję glukuronizacji w wątrobie mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia w surowicy, np. lamotryginy, klofibratu, paracetamolu, morfiny i lorazepamu.

Zapotrzebowanie na insulinę oraz doustne leki przeciwcukrzycowe może być zmienione, ze względu na wpływ na tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

Informacja ta może dotyczyć także leków stosowanych ostatnio.

Należy się zapoznać z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) przepisanego leku w celu zidentyfikowania możliwych interakcji z produktem leczniczym Clormetin.

Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i (lub) lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Clormetin jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Przed zastosowaniem produktu należy wykluczyć ciążę. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie

stosowania produktu leczniczego Clormetin, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Obszerne badania epidemiologiczne nie wskazują na działanie teratogenne lub na toksyczny wpływ na płód w razie przypadkowego jednoczesnego przyjmowania estrogenów w skojarzeniu z innymi progestagenami w dawkach zbliżonych do tych, które zawarte są w produkcie leczniczym Clormetin. Pomimo, że badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3), dane kliniczne uzyskane od ponad 330 kobiet, które stosowały chlormadynonu octan w okresie ciąży nie wskazują na toksyczny wpływ na płód.

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

Karmienie piersią

Estrogeny mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka ludzkiego. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego i wpływać na dziecko. W związku z tym nie należy stosować produktu leczniczego Clormetin w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych o tym, że hormonalne środki antykoncepcyjne wywierają niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a) Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>20%) były krwawienia międzymiesiączkowe, plamienie, bóle głowy i uczucie dyskomfortu dotyczące piersi. Nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego stosowania produktu leczniczego Clormetin.
- b) W badaniach klinicznych z udziałem 1629 kobiet obserwowano następujące działania niepożądane po zastosowaniu chlormadynonu octanu i etynyloestradiolu.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA 17.1)	Częstość występowania działania niepożądanego					
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbędnie często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza pochwy	Zapalenie sromu i pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Gruźlica piersi			
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek (w tym skórne reakcje alergiczne)			Nasilenie objawów wrodzonego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmiany lipidów we krwi w tym hipertrójglicerydemia	Zwiększone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Obniżony nastrój, nerwowość, drażliwość	Zmniejszone libido			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, migrena (i (lub) nasilenie migreny)				
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		Zapalenie spojówek, nietolerancja soczewek kontaktowych		
Zaburzenia ucha i błędnika				Nagła utrata słuchu, szumy uszne		
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapaść sercowo-naczyniowa, żylaki, zakrzepica żył, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE) ¹		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty	Ból brzucha, wzdęcia, biegunka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Zaburzenia pigmentacji, ostuda, łysienie, suchość skóry, nadmierna potliwość	Pokrzywka, wyprysk, rumień, świąd, nasilenie łuszczycy, nadmierne owłosienie	Rumień guzowaty	

¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Uczucie ciężkości	Ból pleców, zaburzenia mięśni			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Wydzielina z pochwy, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki	Ból w podbrzuszu	Mlekoktok	Powiększenie piersi, krwotok miesięczkowy, zespół napięcia przedmiesiączkowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk, zwiększenie masy ciała				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego				

Dodatkowo, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z substancjami czynnymi, etynyloestradiolem i octanem chlormadynonu: astenia i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioworuchowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym zawierających 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu, zgłaszano również następujące działania niepożądane:

- U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej, które zostały szerzej omówione w punkcie 4.4.
- W niektórych badaniach dotyczących długotrwałego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń w obrębie dróg żółciowych. W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie łagodnych, a jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej; sporadycznie prowadziły one do zagrażającego życiu krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.4). Nasilenie przewlekłych zapalnych chorób jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, patrz także punkt 4.4).

Inne poważne działania niepożądane, takie jak nowotwory szyjki macicy lub piersi, patrz punkt 4.4.

Interakcje

Krwawienia międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących ciężkich toksycznych działań w przypadku przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy, szczególnie u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum, należy zastosować leczenie objawowe. W rzadkich przypadkach może być konieczna kontrola równowagi wodno-elektrolitowej oraz czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układowe hormonalne środki antykoncepcyjne; progestageny i estrogeny, produkt złożony. Kod ATC: G03AA15

Mechanizm działania

Stosowanie produktu leczniczego Clormetin w sposób ciągły przez 21 dni prowadzi do zahamowania wydzielania FSH i LH w przysadce mózgowej i w związku z tym, zahamowania owulacji. Dochodzi do zmian w proliferacji i czynności wydzielniczej endometrium. Ulega zmianie konsystencja śluzu szyjki macicy. Zapobiega to migracji plemników przez kanał szyjki macicy oraz zmienia ich ruchliwość.

Najmniejsza dobową dawką chlormadynonu octanu, konieczną do całkowitego zahamowania owulacji wynosi 1,7 mg. Dawka powodująca całkowitą transformację śluzówki macicy wynosi 25 mg na cykl.

Chlormadynonu octan jest progestagenem posiadającym aktywność przeciwandrogenową. Jego działanie polega na zdolności do wypierania androgenów z ich miejsc receptorowych.

Skuteczność kliniczna

W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych z udziałem 1655 kobiet, w których przez ponad 22 000 cykli oceniano stosowanie 2 mg chlormadynonu octanu i 0,03 mg etynyloestradiolu, wystąpiło 12 ciąż. U 7 kobiet produkt był niewłaściwie stosowany, występowały choroby współistniejące powodujące nudności i wymioty lub stosowano inne produkty lecznicze, które powodują zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Rodzaj stosowania	Liczba ciąż	Wskaźnik Pearla	95% przedział ufności
Zwykłe stosowanie	12	0,698	[0,389; 1,183]
Idealne stosowanie	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlormadynonu octan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym chlormadynonu octan jest wchłaniany szybko i prawie całkowicie. Biodostępność układowa chlormadynonu octanu jest duża, ponieważ nie podlega on metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 1-2 godzinach.

Dystrybucja

Chlormadynonu octan wiąże się z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami, w ponad 95%. Chlormadynonu octan nie wykazuje powinowactwa do globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) i globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Chlormadynonu octan jest magazynowany głównie w tkance tłuszczowej.

Metabolizm

W wyniku różnego typu procesów redukcji i utleniania oraz sprzęgania z glukuronidami i siarczanami powstaje wiele różnych metabolitów. Główne metabolity w osoczu ludzkim to: 3 α - i 3 β -hydroksychlormadynonu octan, których biologiczne okresy półtrwania nie różnią się znacząco od okresu półtrwania substancji macierzystej. Aktywność przeciwandrogenowa 3-hydroksymetabolitów jest podobna jak chlormadynonu octanu. Metabolity występują w postaci koniugatów głównie w moczu. Po rozkładzie enzymatycznym głównym metabolitem jest 2 α -hydroksychlormadynonu octan, a także 3-hydroksymetabolity i dihydroksymetabolity.

Eliminacja

Średni okres półtrwania chlormadynonu octanu w osoczu wynosi około 34 godzin (po podaniu jednorazowej dawki) oraz średnio 36-39 godzin (po podaniu dawek wielokrotnych). Po podaniu doustnym chlormadynonu octan oraz jego metabolity wydalone są przez nerki i z kałem w prawie równych ilościach.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest wchłaniany szybko i niemal całkowicie, a średnie stężenie w osoczu osiągane jest po 1,5 godziny. W wyniku sprzęgania przed przedostaniem się do krążenia ogólnego oraz metabolizmu pierwszego przejścia, biodostępność bezwzględna etynyloestradiolu wynosi około 40% i wykazuje znaczne różnice międzyosobnicze (20-65%).

Dystrybucja

Dane dotyczące stężeń etynyloestradiolu w osoczu podawane w literaturze znacznie się od siebie różnią. Etynyloestradiol wiąże się w 98% z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Metabolizm

Podobnie jak naturalne estrogeny, etynyloestradiol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego (z udziałem cytochromu P-450). Głównym metabolitem jest 2-hydroksyetynyloestradiol, który podlega metabolizmowi do dalszych metabolitów i koniugatów. Etynyloestradiol przed przedostaniem się do krążenia ogólnego podlega sprzęganiu zarówno w śluzówce jelita cienkiego, jak i w wątrobie. W moczu stwierdza się głównie glukuronidy, w kale stwierdza się głównie siarczany.

Wydalenie

Średni okres półtrwania etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 12-14 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany przez nerki i z kałem w stosunku 2:3. Siarczan etynyloestradiolu jest wydzielany do żółci po hydrolizie przez bakterie jelitowe i podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Ze względu na znaczne różnice między gatunkami zwierząt doświadczalnych i człowiekiem, wyniki badań estrogenów u zwierząt można jedynie w ograniczonym stopniu odnieść do stosowania estrogenów u ludzi. U zwierząt doświadczalnych, względnie małe dawki etynyloestradiolu, syntetycznego estrogenu często będącego składnikiem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, powodowały obumieranie zarodków, wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów męskich. Działania te były specyficzne dla gatunku.

Chlormadynonu octan powodował obumieranie zarodków u królików, szczurów i myszy. Działanie teratogenne obserwowano również u królików po zastosowaniu dawek embriotoksycznych, a u myszy już po zastosowaniu najniższych badanych dawek (1 mg/kg m.c/dobę). Znaczenie tych obserwacji dla

człowieka nie jest jasne. Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka środowiskowego wykazały, że etynyloestradiol może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: opakowania kalendarzowe zawierające 1, 3, 4 lub 6 blistrów, z których każdy zawiera 21 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26669

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.10.2021 r.

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

19.11.2021 r.