

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ovulastan, 0,15 mg + 0,02 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera

0,15 miligramów dezogestrelu (=150 mikrogramów)

0,02 miligramów etynyloestradiolu (=20 mikrogramów)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawiera 68,55 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak stosować produkt leczniczy Ovulastan

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde następne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której wystąpi krwawienie z odstawienia podobne do miesięczkowego. Krwawienie to zazwyczaj rozpoczyna się na drugi lub trzeci dzień po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ovulastan

Brak stosowania hormonalnej antykoncepcji (w ciągu ostatniego miesiąca)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Można także rozpocząć stosowanie tabletek między 2. a 5. dniem cyklu, ale wówczas podczas pierwszego cyklu zaleca się jednocześnie stosowanie metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny (ang. COC), złożony system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, plaster)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Ovulastan następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletkę zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Ovulastan w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

Zmiana z produktów zawierających tylko progestagen (tabletkę zawierającą wyłącznie progestagen, iniekcja, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)
Zmiany z tabletek zawierających tylko progestagen można dokonać każdego dnia. Zmiany z implantu lub IUS należy dokonać w dniu ich usunięcia; zmiany z zastrzyku w momencie, w którym miała być wykonana następna iniekcja. We wszystkich przypadkach należy dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć niezwłocznie. W tym przypadku nie ma konieczności stosowania innych środków antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

W przypadku kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6.

Pacjentce należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie tabletek w dniu 21.-28. po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie tabletek później, należy jej doradzić, aby stosowała jednocześnie barierową metodę antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło już do stosunku, wówczas przed rozpoczęciem przyjmowania tabletek należy wykluczyć ciążę lub poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Pominięcie tabletki

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, ochrona antykoncepcyjna jest zachowana. Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak tylko pacjentka sobie o tym przypomni, a pozostałe tabletki powinna przyjmować jak zwykle.

Jeśli od pominięcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy wziąć pod uwagę dwie następujące zasady:

1. Przyjmowania tabletek nie wolno przerywać na dłużej niż okres 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie z tym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

1. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Przez kolejnych 7 dni należy jednocześnie stosować barierową metodę antykoncepcyjną, np. prezerwatywa. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im bliżej było do regularnego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

2. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki były przyjmowane w prawidłowy sposób, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych. W przeciwnym wypadku lub jeśli pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy zalecić aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

3. tydzień

Ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej zwiększa się z powodu kolejnego zbliżającego się okresu przerwy w stosowaniu tabletek.

Zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej można zapobiec poprzez odpowiednie dostosowanie przyjmowania tabletek. Jeżeli wybierze się jedną z opisanych poniżej dwóch możliwości nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych możliwości i jednocześnie stosowała inną metodę antykoncepcji przez następne 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeśli to oznacza przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze dnia. Po przyjęciu ostatniej tabletki z obecnego opakowania natychmiast rozpocząć następne opakowanie tj. nie robić przerwy między opakowaniami. Jest mało prawdopodobne, że krwawienie z odstawienia wystąpi przed zakończeniem drugiego opakowania, lecz plamienie lub krwawienie śródcykliczne może wystąpić podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki.
2. Można również zalecić kobiecie przerwanie stosowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek na okres 7 dni, włącznie z dniami, kiedy pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

W przypadku, gdy po pominięciu tabletki, podczas pierwszej przerwy w przyjmowaniu tabletek, nie wystąpiło krwawienie miesiączkowe, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

Środki ostrożności w przypadku wymiotów lub ciężkiej biegunki

Jeśli w ciągu 3.-4. godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, tabletki mogły nie wchłonąć się całkowicie. W takim przypadku, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletek opisane w punkcie 4.2. Jeśli kobieta nie chce zmieniać normalnego rytmu stosowania tabletek, musi przyjąć niezbędną dodatkową tabletkę/ tabletki z innego opakowania.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

W celu opóźnienia krwawienia z odstawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania produktu leczniczego Ovulastan, bez okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek. Wystąpienie krwawienia z odstawienia można opóźnić tak długo jak to konieczne, aż do zakończenia drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne stosowanie produktu leczniczego Ovulastan należy rozpocząć ponownie po zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w stosowaniu tabletek.

W celu przesunięcia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia, niż w dotychczas stosowanym przez kobietę schemacie przyjmowania tabletek, można zalecić skrócenie kolejnej przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni, o ile ma być przesunięte krwawienie z odstawienia. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a pojawi się krwawienie śródcykliczne i plamienie podczas przyjmowania tabletek z kolejnymi opakowaniami (jak w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ovulastan u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Należy natychmiast przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jeśli w trakcie ich przyjmowania po raz pierwszy wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych stanów:

- Występowanie lub ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE)
 - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4)
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o 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 trzustki lub uprzednio wymienione w wywiadzie, jeżeli wiąże się z ciężką hipertrójglicydemią.
- Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, aż do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Nowotwory wątroby obecne lub przebyte (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieznanym przyczynie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

1. Zaburzenia krążenia

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

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Ovulastan.

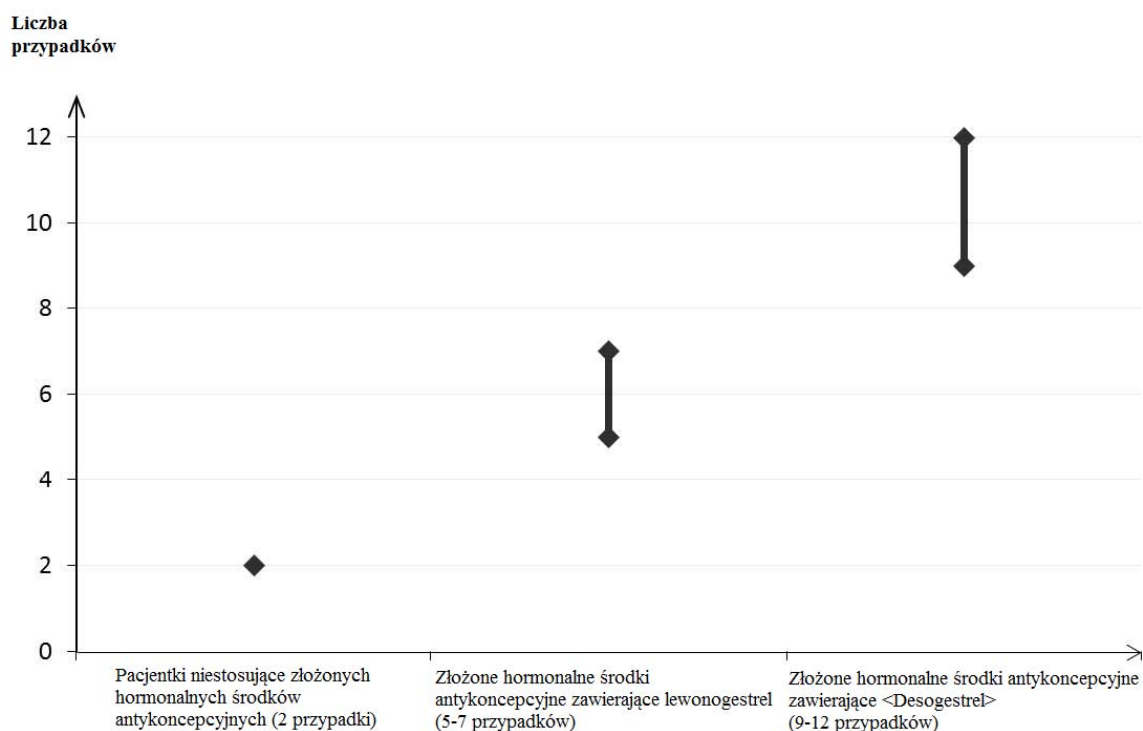
Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

- Stosowanie jakiegokolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych chorób**

zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Ovulastan 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 Ovulastan, 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 środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

- U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).
- Szacuje się ¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.
- W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

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



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.

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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Ovulastan jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Ovulastan nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków 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 pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

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

- 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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, 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 środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Ovulastan 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 tętnicznej (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 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 środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć,

	aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie 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 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 pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie 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, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

2. Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, jednak nadal nie wiadomo, w jakim stopniu na wyniki te wpływa zachowanie seksualne i inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie i w przeszłości jest niewielkie w porównaniu z

ryzykiem zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia. Wyniki tych badań nie dostarczyły dowodów istnienia związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego wykrywania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z biologicznego efektu działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych powodów jednocześnie. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet, które kiedykolwiek wcześniej stosowały lub aktualnie stosują złożone doustne środki antykoncepcyjne, wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet, które nigdy nie stosowały złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko obserwowano łagodne nowotwory wątroby, jeszcze rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwawień w obrębie jamy brzusznej. W przypadku wystąpienia u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne ciężkich dolegliwości bólowych w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę nowotwór wątroby. Rozmiar włókniakomięśniaka macicy może zmienić się po podaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

3. Wzrost poziomu ALT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, wzrost poziomu transaminazy (ALT) do poziomu pięciokrotnie przekraczającego granicę normy występował znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4. Inne stany kliniczne

U kobiet z hipertrójglicerydemią lub wrodzonymi predyspozycjami do jej występowania może zwiększać się ryzyko zapalenia trzustki, jeśli kobiety te stosują złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Chociaż u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia krwi, rzadko dochodzi do klinicznie istotnego jego wzrostu. Wyłącznie w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest niezwłoczne odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Związek pomiędzy stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i klinicznym nadciśnieniem nie został ustalony. Jeśli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego w przebiegu wcześniej istniejącego nadciśnienia, obserwuje się stały wzrost ciśnienia krwi lub w przypadku, gdy znaczący wzrost ciśnienia krwi nie poddaje się odpowiedniemu leczeniu przeciwnadciśnieniowemu, należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli jest to wskazane, złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą być ponownie włączone, jeżeli na skutek zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego wartości ciśnienia krwi unormują się.

W czasie ciąży i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić lub nasilić się następujące choroby (jednakże nie stwierdzono jednoznacznego związku między ich występowaniem, a stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych): żółtaczka i (lub) świąd w połączeniu z cholestazą, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu z powodu otosklerozy, (dziedziczny) obrzęk naczyń ruchomy.

W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki zastoinowej i (lub) związanego z nią świądu, które po raz pierwszy obserwowano w ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Jednak, kobiety chore na cukrzycę przyjmujące złożone doustne środki antykoncepcyjne powinny być pod stałą kontrolą.

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie depresji endogennej, padaczki, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sporadycznie może pojawić się ostuda, szczególnie u kobiet z ostudą w okresie ciąży w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych unikać ekspozycji na światło słoneczne oraz promieniowanie ultrafioletowe.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

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

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Ovulastan 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) 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 Ovulastan w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami 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 środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być obniżona w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2.), wymiotów lub ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.2.) lub podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5.).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie i krwawienie śródcykliczne), w szczególności w trakcie pierwszych miesięcy. W związku z tym, ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacyjnym obejmującym około 3 cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub pojawiają się po wcześniejszych regularnych cyklach, należy rozważyć inne niż hormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia procesu nowotworowego lub ciąży. Może to obejmować łyżeczowanie.

U niektórych kobiet nie występuje krwawienie z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożone doustne środki antykoncepcyjne były stosowane zgodnie z instrukcjami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest małe. Jednak, jeżeli złożone doustne środki

antykonieczny nie były stosowane zgodnie z instrukcją przed pierwszym brakiem wystąpienia krwawienia miesiączkowego lub nie wystąpiły dwa krwawienia z odstawienia, należy wykluczyć ciążę przed dalszym stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Ovulastan

Mogą występować interakcje z produktami leczniczymi lub produktami ziołowymi, które indukują enzymy mikrosomalne, zwłaszcza enzymy cytochromu P450 (CYP), co może skutkować zwiększeniem klirensu hormonów płciowych i może prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) ciąży.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół widoczna w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia, indukcja enzymów może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Krótkotrwałe leczenie

Kobiety podczas leczenia produktami leczniczymi indukującymi enzymy lub produktami ziołowymi, w trakcie stosowania produktu leczniczego Ovulastan powinny tymczasowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji lub wybrać inną metodę antykoncepcji. Antykoncepcja mechaniczna musi być stosowana przez cały okres jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych indukujących enzymy i przez 28 dni po ich odstawieniu.

Długotrwałe leczenie

Kobietom długotrwałe leczonym produktami leczniczymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji, na którą nie mają wpływu produkty lecznicze indukujące enzymy.

W literaturze opisano następujące interakcje:

Substancje zwiększające klirens produktu leczniczego Ovulastan (indukcja enzymów) (zmniejszona skuteczność złożonych środków antykoncepcyjnych w wyniku indukcji enzymów), np. fenytoina, fenobarbital, prymidon, bozentan, karbamazepina, ryfampicyna, niektóre inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz, newirapina) a prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, ryfabutyna, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje o różnym wpływie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

Jednoczesne podawanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi wielu połączeń inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. newirapiny), może zwiększać lub zmniejszać stężenie progestyn, w tym etonogestrelu, aktywnego metabolitu dezogestrelu, lub estrogenów w osoczu. W niektórych przypadkach wpływ netto tych zmian może mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednoczesnego stosowania leków przeciw HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i wszelkich powiązanych zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety leczone inhibitorami proteaz lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens produktu leczniczego Ovulastan (inhibitory enzymów).
Kliniczne znaczenie potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych (np. ketokonazol, itraconazol) lub umiarkowanych (np. flukonazol) inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie progestyn, w tym etonogestrelu, aktywnego metabolitu dezogestrelu w osoczu.

Wykazano, że dawki etorykoksybu wynoszące od 60 do 120 mg/dobę powodują odpowiednio 1,4- do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu krwi w przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

Stosowanie troleandomycyny może zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzwartrobowego zastojów żółci u kobiet jednocześnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Wpływ produktu leczniczego Ovulastan na inne produkty lecznicze

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Stężenie tych leków w osoczu i w tkankach może zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać się (np. lamotrygina).

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, może zwiększyć ryzyko wzrostu poziomu ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentki stosujące Ovulastan, przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej wymienionymi lekami powinny zmienić metodę antykoncepcji (np. na antykoncepcję hormonalną jednoskładnikową lub metody niehormonalne). Stosowanie leku Ovulastan można wznowić po około 2 tygodniach od zakończenia leczenia wyżej wymienionymi lekami.

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidowych leków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek; osoczowe stężenia białek (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje lipidowe/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia krwi i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj pozostają w granicach laboratoryjnych wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Ovulastan jest nie wskazany do stosowania w ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę, stosowanie produktu leczniczego Ovulastan należy natychmiast przerwać.

Rozległe badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez matki stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani nie wykazały działania teratogennego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przyjmowanych nieumyślnie we wczesnym okresie ciąży.

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią, ponieważ mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. Dlatego też, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez karmiące matki, aż do czasu odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane do mleka kobiecego podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ovulastan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość wg MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, do $\leq 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Kandydoza pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zatrzymywanie płynów	
Zaburzenia psychiczne			Obniżenie nastroju Zmiana nastroju	Zmniejszenie libido	Zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego			Ból głowy Zawroty głowy Nerwowość	Migrena	
Zaburzenia oka					Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika				Otoskleroza	
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie	Żylna choroba zakrzepowo zatorowa Tętnicze zaburzenia zakrzepowo zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności, ból brzucha	Wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Trądzik	Wysypka Pokrzywka	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy Świąd

				Łysienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne krwawienie	Brak miesiączki Tkliwość piersi Ból piersi Krwotok maciczny	Przerost piersi	Wydzielina z pochwy Wydzielina z brodawek sutkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zwiększenie masy ciała		

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane, omówione w punkcie 4.4:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,
- choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic,
- nadciśnienie,
- nowotwory wątroby,
- choroby w przypadku, których związek ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego a wystąpieniem objawów lub pogorszeniem stanu zdrowia nie został ustalony: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, uogólniony toczень rumieniowaty, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicy, żółtaczka cholestatyczna,
- ostuda.

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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano ciężkich, szkodliwych skutków po przedawkowaniu. Objawy, które mogą wystąpić w związku z przedawkowaniem to: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienia z dróg rodnych u młodych dziewcząt. Nie ma specyficznego antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe.
Kod ATC: G 03 AA 09

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wynika ze współdziałania różnych czynników, spośród których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Oprócz zabezpieczenia przed ciążą, złożone doustne środki antykoncepcyjne posiadają szereg korzystnych właściwości, które oprócz negatywnych skutków (patrz Ostrzeżenia, Działania niepożądane) mogą być użyteczne do podjęcia decyzji o wyborze metody kontroli urodzeń. Cykl miesięczkowy jest bardziej regularny, miesiączka jest często mniej bolesna a krwawienie jest mniej intensywne, czego wynikiem może być zmniejszenie częstości występowania niedoboru żelaza. W największym badaniu wielośrodkowym (n=23 258 cykli), nieskorygowany

indeks Pearl jest szacowany na 0,1 (95% przedział ufności 0,0-0,3). Ponadto 4,5% kobiet zgłaszało brak krwawienia z odstawienia, a 9,2% zgłaszało wystąpienie nieregularnego krwawienia po 6 cyklach.

Produkt leczniczy Ovulastan jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen dezogestrel.

Etynyloestradiol jest dobrze znanym syntetycznym estrogenem.

Dezogestrel jest syntetycznym progestagenem. Po podaniu doustnym silnie hamuje owulację.

Zastosowanie wysoko-dawkowych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium i raka jajnika. Potwierdzenia wymaga czy takie właściwości posiadają także niskodawkowe złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Ovulastan, dezogestrel jest szybko wchłaniany i przekształcany w 3-keto-dezogestrel. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 1,5 godziny. Bezwzględna dostępność biologiczna 3-keto-dezogestrelu wynosi 62-81%.

Dystrybucja

3-keto-dezogestrel w 95,5-99% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą i globuliną wiążącą hormony płciowe [ang. *SHBG*]. Indukowany etynyloestradiolem wzrost globuliny wiążącej hormony płciowe wpływa zarówno na ilość wiązań, jak i dystrybucję 3-keto-dezogestrelu w białkach osocza. W konsekwencji, stężenie 3-keto-dezogestrelu powoli wzrasta w trakcie leczenia, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 3-13 dni.

Biotransformacja

Faza-I metabolizmu dezogestrelu obejmuje hydroksylację katalizowaną cytochromem P-450 i następującą potem dehydrogenację przy atomie węgla C3. Aktywny metabolit, 3-keto-dezogestrel, jest następnie redukowany, produkty rozkładu ulegają sprzężeniu tworząc siarczany i glukuroniany. Badania na zwierzętach wykazały, że krążenie wewnątrzwątrobowe nie ma znaczenia dla działania gestagennego dezogestrelu.

Wydalenie

Okres półtrwania 3-keto-dezogestrel w fazie eliminacji wynosi około 31 godzin (24-38 godzin), klirens osoczowy różni się od 5,0 do 9,5 l/godzinę. Dezogestrel i jego metabolity są wydalone w postaci sprzężonej lub niezmienionej z moczem i z kałem w stosunku 1,5:1.

Stan stacjonarny

W stanie stacjonarnym stężenie 3-keto-dezogestrelu w surowicy wrasta dwa do trzech razy.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny.

Bezwzględna dostępność biologiczna, wynikająca ze sprzężenia przedsystemowego i efektu pierwszego przejścia, wynosi 60%. Można oczekiwać, że pole pod krzywą i C_{max} nieznacznie wzrosną z upływem czasu.

Dystrybucja

Etynyloestradiol w 98,8% wiąże z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Biotransformacja

Etynyloestradiol poddawany jest sprzęganiu przed wniknięciem do krążenia ogónoustrojowego zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego jak i w wątrobie. Hydroliza bezpośrednich koniugatów etynyloestradiolu z udziałem flory jelitowej daje etynyloestradiol, który może ulegać reabsorpcji, powstaje w ten sposób krążenie wewnątrzwątrobowe. Podstawowy szlak metaboliczny etynyloestradiolu obejmuje hydroksylację katalizowaną cytochromem P-450, w której głównymi metabolitami są 2-OH-EE i 2-metoksy-EE.

2-OH-EE jest dalej metabolizowany do chemicznie reaktywnych metabolitów.

Wydalenie

Okres półtrwania eliminacji etynyloestradiolu wynosi około 29 godzin (26-33 godzin), klirens osoczowy wynosi 10-30 l/godzinę. Koniugaty etynyloestradiolu i ich metabolity są wydane z moczem i z kałem (stosunek 1:1).

Warunki stanu stacjonarnego

Stan stacjonarny osiągany jest po upływie 3 do 4 dni, gdy stężenie leku w surowicy jest o około 30 do 40% wyższe niż po podaniu pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne nie wykazały innego wpływu niż ten, który można wyjaśnić na podstawie hormonalnego profilu produktu leczniczego Ovulastan.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

skrobia ziemniaczana,
kwas stearynowy,
all-rac- α -Tokoferol (E307),
laktoza jednowodna,
powidon K25.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/Aluminium zawierające po 21 tabletek, zapakowane w oddzielnych saszetkach z Aluminium/PE. Tekturowe pudełko zawiera 1, 3 lub, 6 blistrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18447

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 lipca 2011/ 29 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2020