

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sylvie 20, 20 µg + 75 µg, tabletki drażowane

Sylvie 30, 30 µg + 75 µg, tabletki drażowane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sylvie 20

Jedna tabletki drażowana zawiera 20 mikrogramów etynyloestradiolu i 75 mikrogramów gestodenu.

Sylvie 30

Jedna tabletki drażowana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu i 75 mikrogramów gestodenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

- laktoza jednowodna: 36,865 mg: Sylvie 20 lub 36,855 mg: Sylvie 30,
- sacharoza: 19,631 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30 powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Jak stosować produkt leczniczy Sylvie 20, Sylvie 30

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. - 3. dniu od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

#### Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Sylvie 20, Sylvie 30

- *Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych można również rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim

przypadku przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej, mechanicznej antykoncepcji.

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

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu Sylvie 20, Sylvie 30 w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Sylvie 20, Sylvie 30 zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- *Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki, wstrzyknięcie, implant lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen)*

Pacjentki przyjmujące minitabletkę mogą przejść w dowolnym dniu cyklu. Pacjentka stosująca implant lub system terapeutyczny domaciczny może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dniu ich usunięcia, a stosując wstrzyknięcia – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w 1. trymestrze ciąży*

Stosowanie produktu można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub poronieniu w 2. trymestrze ciąży*

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w 2. trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek**

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce pacjentka powinna natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. pod żadnym pozorem nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Pacjentka, po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce powinna natychmiast zażyć ostatnią z pominiętych tabletek, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto, przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im bliżej było do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Pacjentka, po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce powinna natychmiast zażyć ostatnią z zapomnianych tabletek, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki zachowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się przerwę w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności wdrożenia dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki.

W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka, po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce powinna natychmiast zażyć ostatnią z pominiętych tabletek, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Natychmiast po zakończeniu bieżącego opakowania należy rozpocząć następne opakowanie – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę pomiędzy bieżącym, a kolejnym opakowaniem. Do czasu zakończenia drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może w niektórych przypadkach wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie podczas dni, w których stosuje się tabletki.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Pacjentka powinna przerwać stosowanie produktu na 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia w ciągu pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

### **Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit**

W razie poważnych zaburzeń żołądka i jelit wchłanianie leku może nie być całkowite. Należy wtedy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę tak szybko jak to możliwe. Tabletkę powinna być przyjęta nie później niż 12 godzin od godziny o której powinna być przyjęta pominięta tabletkę. Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego, dodatkowego opakowania.

### **Jak zmienić lub opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Sylvie 20, Sylvie 30 (bez robienia 7- dniowej przerwy). Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać, według potrzeby, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu Sylvie 20, Sylvie 30. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, pacjentka może skrócić przerwę o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia śródcykliczne oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia z odstawienia).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach:

- Występowanie lub ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism, VTE*)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona produktami leczniczymi o działaniu przeciwzakrzepowym) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis, DVT*), zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism, PE*).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C, APC*) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
  - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism, ATE*)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne, 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, antykoagulant toczniowy).
  - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
  - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
    - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
    - ciężka dyslipoproteinemia.
- Ciąża.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu zależnego od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi).
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników wskaźników biochemicznych czynności wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznanym etiologii.
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki z towarzyszącą znaczną hipertriglicydemią.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Sylvie 20, Sylvie 30 jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir lub zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Specjalne ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30.

##### 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, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Sylvie 20, Sylvie 30 może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Sylvie 20, Sylvie 30, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych 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<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet<sup>2</sup> 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.

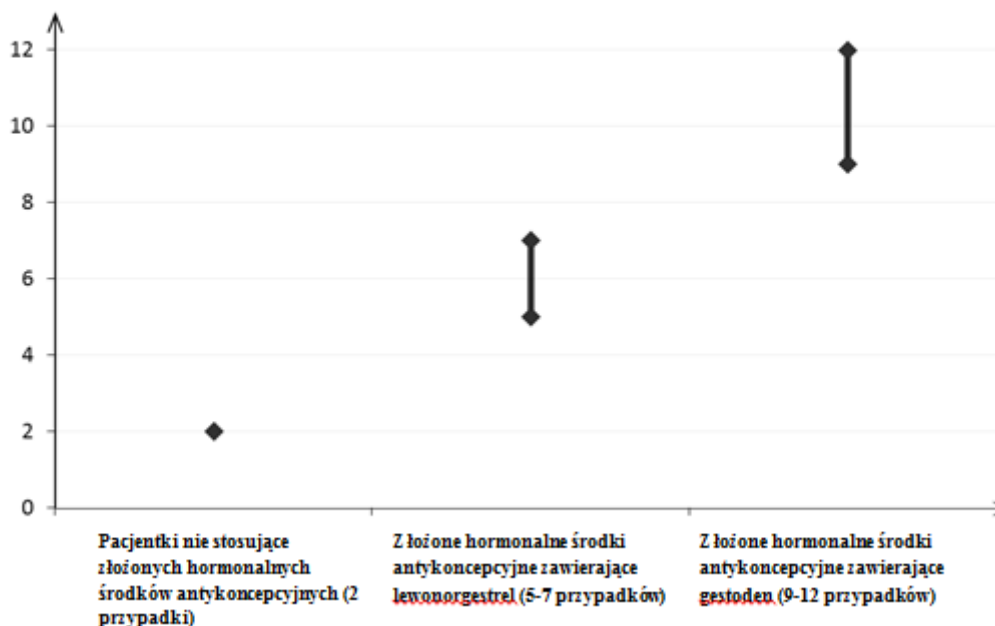
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

Liczba przypadków



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

### Czynniki ryzyka żylnych 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 Sylvie 20, Sylvie 30 jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (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 żylnych 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem 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 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznowianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę

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.	antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30 nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata.
Wiek.	Szczególnie wiek powyżej 35 roku życia.

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 pierwszych 6 tygodniach po porodzie („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;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

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

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

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

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

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

### Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych 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 Sylvie 20, Sylvie 30 jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 roku życia
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobietom w wieku powyżej 35 roku życia, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie wytłumaczyć konieczność zastosowania innej metody antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację do specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń.	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów powinna ona 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 sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack, TIA*).

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

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, ociążałość, 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.

## **Nowotwory**

### **Rak piersi**

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (Relative Risk, RR=1,24) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko ulega stopniowemu zmniejszeniu do zera w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat. Tak więc wzrost liczby rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka występowania raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały tych produktów.

### **Rak szyjki macicy**

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest przewlekła infekcja wirusem HPV. W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, w tym zachowań seksualnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradolu) ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika zmniejsza się. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

### **Nowotwory wątroby**

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Kobiety u których żółtaczka cholestatyczna po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, są bardziej narażone na jej ponowne wystąpienie. Takie pacjentki powinny być szczególnie monitorowane, a w przypadku nawrotu konieczne jest zaprzestanie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

### **Specjalne środki ostrożności**

U kobiet z hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie wyższe ciśnienia tętniczego krwi, lecz rzadko rozpoznawano wzrost ciśnienia istotny klinicznie, który jest wskazaniem do natychmiastowego zaprzestania stosowania produktu leczniczego. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u osób z uprzednio istniejącym nadciśnieniem dojdzie do wystąpienia utrwalonego nadciśnienia tętniczego lub jeżeli znaczące podwyższenie ciśnienia tętniczego nie odpowiada na wdrożone leczenie przeciwnadciśnieniowe, lekarz powinien zalecić zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Jeżeli istnieją wskazania, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami a stosowaniem złożonego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy. Nie ma jednak dowodów potwierdzających konieczność zmiany schematu dawkowania leków przeciwcukrzycowych u kobiet z cukrzycą przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradolu). Niemniej jednak podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

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

Produkt zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce drażowanej, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### Podwyższony poziom ALT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) większy niż pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występował znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. Ponadto, również u pacjentek stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne leczonych jednocześnie glekaprewirem / pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

### **Wymagane badania lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30 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 Sylvie 20, Sylvie 30 w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowozatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka, oraz na to, 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 produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia dawki (patrz punkt „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt „Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit”) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

### **Zaburzona kontrola cyklu**

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszym miesiącu przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży.

W niektórych przypadkach nie występuje krwawienie z odstawienia w przerwie między stosowaniem tabletek. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie z zaleceniami

opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi zaleceniami, a w przerwie między opakowaniami nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### • Interakcje

Interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne mogą zwiększać klirens hormonów płciowych, co może powodować krwawienia i (lub) nieskuteczność antykoncepcji.

Kobiety leczone jednym z wymienionych leków powinny tymczasowo stosować - oprócz produktu leczniczego Sylvie 20, Sylvie 30 - mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas jednoczesnego przyjmowania tych produktów leczniczych oraz 28 dni po zakończeniu ich przyjmowania należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

Jeśli okres stosowania mechanicznych metod antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania Sylvie 20, Sylvie 30, następne opakowanie należy rozpocząć natychmiast, pomijając przerwę w przyjmowaniu leku.

*Produkty wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność Sylvie 20, Sylvie 30 poprzez indukcję enzymów), np.:*

Fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Produkty o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, np.:*

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków, których stężenia osoczowe oraz tkankowe mogą się zwiększyć (np. cyklosporyna) lub zmniejszyć (np. lamotrygina). Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednoczesnego stosowania leków, aby zidentyfikować możliwe interakcje.

##### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir oraz dazabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, lub glekaprewir/pibrentaswir, może powodować wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu pacjentki stosujące produkt leczniczy Sylvie 20, Sylvie 30 powinny zrezygnować z jego przyjmowania i wdrożyć inne metody antykoncepcyjne (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia wcześniej wymienionymi lekami. Stosowanie leku Sylvie 20, Sylvie 30 można wznowić około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia.

##### • Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie złożonych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz

fibrylizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Produkt leczniczy Sylvie 20, Sylvie 30 jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz 4.3). Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Sylvie 20, Sylvie 30, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne przyjmowano nieumyślnie we wczesnym okresie ciąży.

Podjęwając decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Sylvie 20, Sylvie 30 po porodzie, należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu, dlatego zasadniczo nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane z mlekiem, ale nie wykazano ich niekorzystnego wpływu na zdrowie dziecka.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sylvie 20, Sylvie 30 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano działania niepożądane przedstawione poniżej.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wymieniono także w punkcie 4.4.

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane opisane u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne; w przypadku tych działań niepożądanych nie potwierdzono ani nie wykluczono związku przyczynowo-skutkowego.\*

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ; częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek	

Zaburzenia naczyń			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	zaostrenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena		
Zaburzenia psychiczne	nastrój depresyjny, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, tkliwość piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień	

\*Poszczególne działania niepożądane opisano przy użyciu odpowiedniego terminu klasyfikacji MedDRA (wersja 7.0). Nie wymieniono synonimów ani stanów powiązanych, ale należy je również brać pod uwagę.

#### 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 mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zostały wymienione w punkcie 4.4:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic,
- nadciśnienie tętnicze,
- nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe),
- choroba Leśniowskiego–Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna.

Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy występowania raka piersi ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dodatkowe informacje zostały wymienione w punktach 4.3 oraz 4.4.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. Ogólne doświadczenie dotyczące stosowania złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych wskazuje, że w przypadku ich przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy (u młodych dziewcząt). Nie istnieje antidotum – należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkt złożony; gestoden i etynyloestradiol.  
Kod ATC: G03A A10

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest osiągnięte dzięki współdziałaniu kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego oraz endometrium. Poza zapobieganiem ciąży, złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują inne korzystne właściwości, które wraz z informacjami o negatywnych właściwościach (patrz punkt 4.4), mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru metody kontroli urodzeń. Cykl staje się bardziej regularny, a krwawienia często mają mniejsze nasilenie i są mniej bolesne, co może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedoboru żelaza.

Ponadto istnieją dowody zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz raka jajnika. Wykazano również, że złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki estrogenów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają częstość występowania torbieli jajników, chorób zapalnych miednicy, łagodnych zmian w obrębie piersi oraz ciąż pozamacicznych. Jak dotąd nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

- *Gestoden*

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące 4 ng/ml jest osiągnięte po upływie około 1 godziny po podaniu jednorazowym. Biodostępność wynosi około 99%.

#### Dystrybucja

Gestoden występuje w postaci związanej z albuminami osocza oraz z globuliną wiążącą

hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). Tylko 1 do 2% całkowitego stężenia w surowicy występuje w postaci wolnego związku steroidowego, 50 do 70% jest swoiście związane z SHBG. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem wpływa na odsetek gestodenu związanego z białkami osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji gestodenu wynosi około 0,7 l/kg mc.

#### Metabolizm

Gestoden jest w całości metabolizowany przy udziale znanych szlaków metabolizmu steroidów. Klirens w osoczu wynosi około 0,8 ml/min/kg mc. Nie stwierdzono żadnych bezpośrednich interakcji podczas jednoczesnego podawania gestodenu z etynyloestradiolem.

#### Wydalenie

Stężenie gestodenu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej wynosi od 12 do 15 godzin. Gestoden nie jest wydalany w postaci niezmienionej, metabolity są wydane z moczem i żółcią w stosunku około 6:4. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 doby.

#### Stan stacjonarny

Parametry farmakokinetyczne gestodenu zależą od stężeń SHBG, które wzrastają około trzykrotnie podczas jednoczesnego wielokrotnego podawania z etynyloestradiolem. Podczas stosowania produktu raz na dobę stężenie gestodenu w surowicy wzrasta około ośmiokrotnie, osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu leczenia.

- *Etynyloestradiol*

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 80 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin. Podczas wchłaniania i fazy pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany – średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45% i wykazuje dużą zmienność osobniczą wahającą się od 20 do 65%.

#### Dystrybucja

Etynyloestradiol podlega silnemu nieswoistemu wiązaniu przez albuminy osocza (około 98%) i indukuje zwiększenie osoczowego stężenia SHBG. Opisywano objętość dystrybucji na poziomie około 2,8-8,6 l/kg mc.

#### Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega sprzężaniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Opisywano klirens na poziomie 2,3 do 7 ml/min/kg mc.

#### Wydalenie

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi ulega zmniejszeniu w dwóch fazach eliminacji, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 godzinę i od 10 do 20 godzin. Nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydane z moczem i żółcią w stosunku około 4:6. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 dobę.

#### Stan stacjonarny

Podczas stosowania produktu raz na dobę oraz zgodnie ze zmiennym okresem półtrwania fazy eliminacji końcowej, stan stacjonarny osiągną po około 1 tygodniu.



### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących ogólnej toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają innych właściwości niż te, które mogą być wyjaśnione w oparciu o znany profil hormonów: etynyloestradiolu i levonorgestrelu. Należy jednak mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą powodować rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Wersenian sodowo-wapniowy

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Powidon 25

#### Otoczka:

Sacharoza

Powidon 90F

Węglan wapnia

Makrogol 6000

Talk

Glikolowy воск Montana

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium, opakowanie kalendarzowe: 1 x 21; 3 x 21 lub 6 x 21 tabletek drażowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne 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**

Symphar Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sylvie 20: 15026  
Sylvie 30: 15025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/12/2008  
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14/02/2014

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

05/11/2021