Symbella *Ethinylestradiolum + Chlormadinoni acetas* **Nazwa produktu leczniczego:** Symbella, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane. **Postać farmaceutyczna, skład produktu leczniczego:** Różowa, okrągła tabletka powlekana. Jedna tabletka powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu. Jedna tabletka powlekana zawiera 65,370 mg laktozy jednowodnej. **Wskazania:** Antykoncepcja hormonalna. Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Symbella powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Symbella, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Należy przyjmować jedną tabletkę powlekaną codziennie, o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni. Następnie należy zrobić siedmiodniową przerwę, podczas której nie przyjmuje się tabletek. Po 2-4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, podobne do krwawienia miesiączkowego. Kolejne opakowanie produktu leczniczego Symbella należy rozpocząć po siedmiodniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy trwa nadal. Sposób podawania. Tabletkę powlekaną należy wyjąć z miejsca na blistrze oznaczonego dniem tygodnia i połknąć w całości, popijając niewielką ilością płynu, jeśli jest to konieczne. Tabletki przyjmuje się raz na dobę, według kolejności wskazanej przez strzałkę. Rozpoczęcie stosowania tabletek powlekanych. *U kobiet, które nie stosowały wcześniej antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesiączkowego).* Pierwszą tabletkę powlekaną należy przyjąć w 1. dniu prawidłowego cyklu miesiączkowego, tj. w pierwszym dniu miesiączki. Jeżeli pierwszą tabletkę powlekaną przyjęto w pierwszym dniu cyklu, ochrona antykoncepcyjna występuje już pierwszego dnia od przyjęcia tabletki powlekanej i utrzymuje się w trakcie siedmiodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek. Pierwszą tabletkę powlekaną można również przyjąć w okresie od 2. do 5. dnia miesiączki, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy trwa nadal. W tym przypadku należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego minęło więcej niż 5 dni, pacjentce należy poradzić, aby poczekała z rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Symbella do czasu wystąpienia kolejnego krwawienia miesiączkowego. *Zmiana z innego hormonalnego środka antykoncepcyjnego na produkt leczniczy Symbella.* *Zmiana ze stosowania innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.* Pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Symbella w pierwszym dniu po zakończeniu okresu przerwy w stosowaniu tabletek lub okresu przyjmowania tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.*Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (ang. progestogen-only-pill, POP).* Pierwszą tabletkę powlekaną produktu leczniczego Symbella należy przyjąć w następnym dniu po zakończeniu stosowania produktu zawierającego tylko progestagen. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcji. *Zmiana z antykoncepcji hormonalnej w postaci wstrzyknięć lub implantu.* Stosowanie produktu leczniczego Symbella można rozpocząć w dniu usunięcia implantu lub w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcyjne. *Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży.* Po poronieniu lub przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze ciąży pacjentka może natychmiast rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Symbella. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych. *Po porodzie lub poronieniu lub przerwaniu ciąży w drugim trymestrze ciąży.* Kobiety, które nie karmią piersią, mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Symbella między 21. a 28. dniem po porodzie. W tym przypadku dodatkowa mechaniczna metoda antykoncepcyjna nie jest konieczna. Jeżeli stosowanie produktu leczniczego rozpoczęte jest później niż po 28 dniach po porodzie, konieczne jest stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła już stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania tabletek lub poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do pierwszego krwawienia miesiączkowego. *Karmienie piersią.* Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu leczniczego Symbella. *Przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Symbella.* Po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Symbella, bieżący cykl miesiączkowy pacjentki może być wydłużony o około tydzień. Nieregularne przyjmowanie tabletek. Jeżeli pacjentka zapomni o zastosowaniu tabletki powlekanej, ale przyjmie ją **w ciągu 12 godzin**, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych mechanicznych metod antykoncepcyjnych. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek powlekanych jak dotychczas. Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki powlekanej **upłynęło więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek powinno być zgodne z następującymi dwoma podstawowymi zasadami: 1. nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni; 2. dla zachowania właściwego stopnia zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, niezbędne jest 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek. Należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę powlekaną, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki powlekane należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo, przez następne 7 dni należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli pacjentka pominęła przyjmowanie tabletek w 1. tygodniu cyklu i w tym czasie lub w ciągu poprzednich 7 dni (w tym w okresie przerwy w stosowaniu tabletek) doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto oraz im krótszy odstęp czasu do okresu przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę. Jeżeli obecnie wykorzystywane opakowanie zawiera mniej niż 7 tabletek, należy rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Symbella z następnego opakowania natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego opakowania, tzn. bez zachowywania odstępu w przyjmowania tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia, jednak może dojść do niewielkiego krwawienia lub plamienia śródcyklicznego w dniach przyjmowania tabletek. Jeżeli po zakończeniu drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy wykonać test ciążowy. Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki. Jeżeli w ciągu 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, wchłanianie produktu leczniczego może być zmniejszone i skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie może być zagwarantowana. W tym przypadku należy postępować zgodnie z zaleceniami w punkcie. „Nieregularne przyjmowanie tabletek" (patrz powyżej). Należy kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Symbella. W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia. Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Symbella bez zachowywania okresu przerwy w stosowaniu leku. Przedłużony czas przyjmowania tabletek można kontynuować tak długo, jak jest to potrzebne, do wyczerpania zawartości drugiego opakowania. Podczas przedłużonego czasu przyjmowania tabletek może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Następnie po siedmiodniowej przerwie, można powrócić do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Symbella. Aby przesunąć termin wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie pojawia się podczas aktualnego sposobu przyjmowania tabletek, można zalecić pacjentce, aby skróciła następny okres przerwy w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne w trakcie stosowania kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku odsuwania krwawienia na późniejszy termin). **Przeciwwskazania:** Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania produktu leczniczego Symbella, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić: Występowanie lub ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE). Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S. Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem. Wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka. Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE) Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego), w wywiadzie lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa). Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA). Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy). Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie. Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak: cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi; ciężkie nadciśnienie tętnicze; ciężka dyslipoproteinemia. Niedostatecznie kontrolowana cukrzyca. Zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, do czasu, gdy parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych. Uogólniony świąd, zastój żółci, szczególnie, gdy wystąpił podczas ostatniej ciąży lub podczas leczenia estrogenami. Zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotora, zaburzenia wydzielania żółci. Występowanie w przeszłości lub obecnie łagodnych lub złośliwych nowotworów wątroby. Silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej. Pierwszy lub kolejny epizod porfirii (wszystkich 3 rodzajów, szczególnie porfirii nabytej). Występowanie obecnie lub w przeszłości guzów zależnych od hormonów, takich jak nowotwory piersi lub macicy. Ciężkie zaburzenia metabolizmu lipidów. Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki, jeśli przebiegało z ciężką hipertrójglicerydemią. Ciężkie zaburzenia czuciowe, np. zaburzenia widzenia lub słuchu. Zaburzenia motoryczne (szczególnie niedowład). Zwiększenie częstości napadów padaczki. Ciężka depresja. Nasilenie otosklerozy podczas ostatniej ciąży. Brak krwawienia miesiączkowego bez ustalonej przyczyny. Przerost endometrium. Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii. Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy Symbella jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**: Ostrzeżenia Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, związanych ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem i liczbą wypalanych papierosów, przy czym jest szczególnie zaznaczone u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, palące papierosy, powinny stosować inne metody antykoncepcji. Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka występowania różnych ciężkich chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu lub nowotwory wątroby. Chorobowość i śmiertelność zwiększa się wyraźnie w przypadku obecności innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość i cukrzyca. Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Symbella. 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 Symbella. Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. 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. Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Symbella w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej. U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Chociaż ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 61 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Dotychczas nie ustalono, jak odnosi się ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel. Liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków. 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 żylnej 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. Stosowanie produktu leczniczego Symbella jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej. Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej: Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m2). Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka. Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu leczniczego 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 Symbella nie przerwano odpowiednio wcześnie. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka. 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-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa. Wiek. Szczególnie w wieku powyżej 35 lat. Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym. Objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować: jednostronny 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: 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych* Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne. Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo- mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka. Stosowanie produktu leczniczego Symbella jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej. Jeśli u kobiety wstępuje 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. Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych: Wiek. Szczególnie w wieku powyżej 35 lat; Palenie. Należy dokładnie poinstruować kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy wyraźnie zarekomendować stosowanie innej metody antykoncepcji; Nadciśnienie tętnicze; Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m2). 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 mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące: ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka; uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka; uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia; pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy; skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu; przyspieszone lub nieregularne bicie serca. *Nowotwory* Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (Human Papilloma Virus, HPV). Tym niemniej trwają spory dotyczące wpływu czynników dodatkowych (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian. W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka sutka (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko maleje w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ rak sutka występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec ryzyka wystąpienia raka sutka w ciągu całego życia. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu łagodnych i, jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków w obrębie jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego, nieustępującego bólu brzucha, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej, u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę guz wątroby i przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbella. *Inne choroby* U wielu kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko jest ono istotne klinicznie. Do tej pory nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, a klinicznie objawowym nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Symbella rozwinie się istotne klinicznie nadciśnienie tętnicze, produkt leczniczy należy odstawić i przystąpić do leczenia nadciśnienia. Można powrócić do stosowania produktu leczniczego Symbella, gdy terapia przeciwnadciśnieniowa doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego. U kobiet, u których występowała opryszczka ciężarnych, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wywołać jej nawrót. Kobiety z hipertrójglicerydemią lub z wywiadem wskazującym na występowanie takich zaburzeń w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego należy przerwać do momentu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki związanej z zastojem żółci, która występowała w czasie przebytej ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmieniać oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji w trakcie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Niezbyt często może wystąpić ostuda na skórze, szczególnie u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do występowania tego typu zmian powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Środki ostrożności. Stosowanie estrogenów lub skojarzenia estrogenu z progestagenem może mieć negatywny wpływ na pewne choroby i (lub) stany. Wymagany jest szczególny nadzór kliniczny w przypadku: padaczki, stwardnienia rozsianego, tężyczki, migreny, astmy, niewydolności serca lub nerek, pląsawicy Sydenhama, cukrzycy, zaburzeń wątroby, dyslipoproteinemii, chorób autoimmunologicznych (w tym tocznia rumieniowatego układowego), otyłości, nadciśnienia tętniczego, endometriozy, nadmiernego rozszerzenia żył, zapalenia żył, zaburzeń krzepnięcia krwi, mastopatii, mięśniaków macicy, opryszczki ciężarnych, depresji, przewlekłej zapalnej choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). *Wzrost aktywności Aminotransferazy alaninowej (ang. Alanine Aminotransferase, ALT).* W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi, zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez niej, zwiększenie aktywności aminotransferazy 5-krotnie powyżej górnej granicy normy (ULN) występowało częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynylestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (CHC). **Wymagane badania lekarskie** Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Symbella należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania oraz ostrzeżenia. Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Symbella 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 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. Do zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej może dojść w przypadku pominięcia tabletki powlekanej (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek") lub wystąpienia wymiotów lub zaburzeń jelitowych, w tym biegunki, bądź też podczas długotrwałego, równoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, występowania zaburzeń metabolicznych. Wpływ na kontrolę cyklu miesiączkowego. *Krwawienie lub plamienie śródcykliczne* Podczas stosowania wszystkich doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie w trakcie cyklu (krwawienie lub plamienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena medyczna mająca na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek krwawienia tego typu powinna być wykonana dopiero po okresie adaptacyjnym, który powinien wynosić około 3 cykli. W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach podczas stosowania produktu leczniczego Symbella, należy wykonać odpowiednie badania w celu wykluczenia ciąży lub zaburzeń narządowych. Jeżeli wykluczono ciążę i te zaburzenia, można kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Symbella lub zamienić ten produkt na inny środek antykoncepcyjny. Krwawienie śródcykliczne może świadczyć o zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. *Brak krwawienia z odstawienia* Po 21 dniach przyjmowania produktu leczniczego zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. W pojedynczych przypadkach, a szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tabletek, krwawienie z odstawienia może nie wystąpić, jednakże nie musi to być objawem zmniejszenia skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie z odstawienia nie występuje po jednym cyklu stosowania tabletek, podczas którego nie pominięto żadnej tabletki powlekanej, przerwa w przyjmowaniu tabletek nie była dłuższa niż 7 dni, nie stosowano jednocześnie innych leków i nie występowały wymioty lub biegunka, prawdopodobieństwo ciąży u pacjentki jest niewielkie i można kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Symbella. Jednak, jeżeli te zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Symbella nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, przed kontynuacją leczenia należy wykluczyć ciążę. Podczas stosowania produktu leczniczego Symbella nie należy przyjmować produktów ziołowych, zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** a) Badania kliniczne z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego 0,03 mg etynyloestradiolu oraz 2 mg chlormadynonu octanu wykazały, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) były krwawienia śródcykliczne, plamienie, ból głowy i uczucie dyskomfortu w piersiach. Nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego stosowania produktu leczniczego zawierającego 0,03 mg etynyloestradiolu oraz 2 mg chlormadynonu octanu. b) W badaniach klinicznych z udziałem 1629 kobiet obserwowano następujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego 0,03 mg etynyloestradiolu oraz 2 mg chlormadynonu octanu**.** Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następujący zapis: Bardzo często (≥1/10), Często (≥1/100 do <1/10), Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), Bardzo rzadko (<1/10 000)**.** Klasyfikacja układów i narządów Zaburzenia układu immunologicznego *niezbyt często:* nadwrażliwość na lek, w tym skórne reakcje alergiczne. Zaburzenia psychiczne *często:* nastrój depresyjny, nerwowość Zaburzenia układu nerwowego *często:* zawroty głowy, migrena i (lub) nasilenie migreny Zaburzenia oka *często:* zaburzenia widzenia, *rzadko:* zapalenie spojówek, nietolerancja soczewek kontaktowych Zaburzenia ucha i błędnika *rzadko:* nagła utrata słuchu, szum w uszach Zaburzenia naczyniowe *rzadko:* nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapaść sercowo- naczyniowa, żylaki, żylna choroba zakrzepowo- zatorowa/tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe Zaburzenia żołądka i jelit *bardzo często:* nudności, *często:* wymioty, *niezbyt często:* ból brzucha, wzdęcia, biegunka Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej *często*: trądzik, *niezbyt często:* zaburzenia pigmentacji, ostuda, łysienie, suchość skóry, *rzadko:* pokrzywka, wyprysk, rumień, świąd, nasilenie łuszczycy, nadmierne owłosienie, *bardzo rzadko:* rumień guzowaty Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej *często:* uczucie ciężkości, *niezbyt często:* ból pleców, dolegliwości ze strony mięśni Zaburzenia układu rozrodczego i piersi *bardzo często*: upławy z pochwy, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki, *często:* ból w podbrzuszu, *niezbyt często:* mlekotok, gruczolako- włókniaki piersi, kandydoza narządów rodnych, *rzadko:* powiększenie piersi, zapalenie pochwy i sromu, krwotok miesiączkowy, zespół napięcia przedmiesiączkowego Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania *często:* drażliwość, zmęczenie, obrzęki, zwiększenie masy ciała, *niezbyt często:* zmniejszenie libido, nadmierne pocenie się, *rzadko:* zwiększenie apetytu Badania diagnostyczne *często:* zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, *niezbyt często:* zmiany poziomu lipidów krwi, w tym hipetrójglicerydemia 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 niedokrwiennego, zakrzepicy żylnej oraz zatorowości płucnej. Podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w tym zawierających 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu, zgłaszano również następujące działania niepożądane: U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic (w tym zakrzepicy żylnej, zatorowości płucnej, udaru, zawału mięśnia sercowego). Ryzyko to może być zwiększone przez dodatkowe czynniki. W niektórych badaniach dotyczących długotrwałego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń w obrębie dróg żółciowych. W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie łagodnych, oraz, znacznie rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej; w pojedynczych przypadkach prowadziły one do zagrażającego życiu krwawienia do jamy brzusznej. Nasilenie przewlekłych zapalnych chorób jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna-wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Opakowania:** 21 oraz 63 tabletki powlekane. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Symphar Sp. z o. o., ul. Koszykowa 65, 00-667 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**: 24040. Produkt leczniczy wydawany na receptę, oznaczony symbolem „Rp". Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie.

---

1. D. Raudrant, T, Rabe, Progestogens with Antiandrogenic Properties, Drugs 2003; 63 (5): 463-492

Symphar Sp. z o.o., Koszykowa 65, 00-667 Warszawa
tel.: +48 22 822 93 06; fax: +48 22 823 05 49; www.symphar.com