

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axia Forte Plus, 0,03 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Żółte tabletki (tabletki aktywne):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 62 mg laktozy jednowodnej.

Białe tabletki (tabletki placebo):

Tabletki nie zawiera substancji czynnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 89,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki aktywne: żółte, okrągłe tabletki powlekane.

Tabletki placebo: białe, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak przyjmować produkt leczniczy Axia Forte Plus

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Nie należy robić przerw w stosowaniu tabletek. Przez 28 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, terapeutyczny system dopochwowy lub system transdermalny, plastra)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub w dniu następującym po przyjęciu tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra, kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Axia Forte Plus w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant lub domaciczny system uwalniający progestagen (IUS))

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Tabletki z ostatniego rzędu blistra to tabletki placebo, dlatego mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą pominięcia tabletek aktywnych (z 1-3 rzędu blistra):

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 24 godziny**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

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

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- **Tydzień 1.**

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować mechaniczną metodę, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem, a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- **Tydzień 2.**

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki, kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

- **Tydzień 3.**

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentka powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji a przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek aktywnych. Cztery tabletki z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Do czasu zakończenia stosowania aktywnych tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania aktywnych tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) przez okres do 7 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli pacjentka pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszego planowego okresu przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę zawierającą substancję czynną tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godziny, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego blistra.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Axia Forte Plus, bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia aktywnych tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Axia Forte Plus należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo.

Jeżeli pacjentka chce zmienić dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienia śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Axia Forte Plus jest wskazany do stosowania wyłącznie u pacjentek po pierwszej miesiączce. Dane epidemiologiczne zebrane od ponad 2000 nastoletnich pacjentek w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na różnice dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej w porównaniu z kobietami w wieku powyżej 18 lat.

Pacjentki w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Axia Forte Plus nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Axia Forte Plus jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Axia Forte Plus jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w razie występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE) lub ryzyko jej wystąpienia:
 - 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).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C*, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. *transient ischaemic attack*, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych 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.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, dazabuwir, glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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 Axia Forte Plus.

Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy przerwać w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy wdrożyć odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne związane ze stosowaniem terapii przeciwzakrzepowej (pochodne kumaryny).

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Axia Forte Plus 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, aby upewnić się, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem produktu leczniczego Axia Forte Plus, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dane świadczące, 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 hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

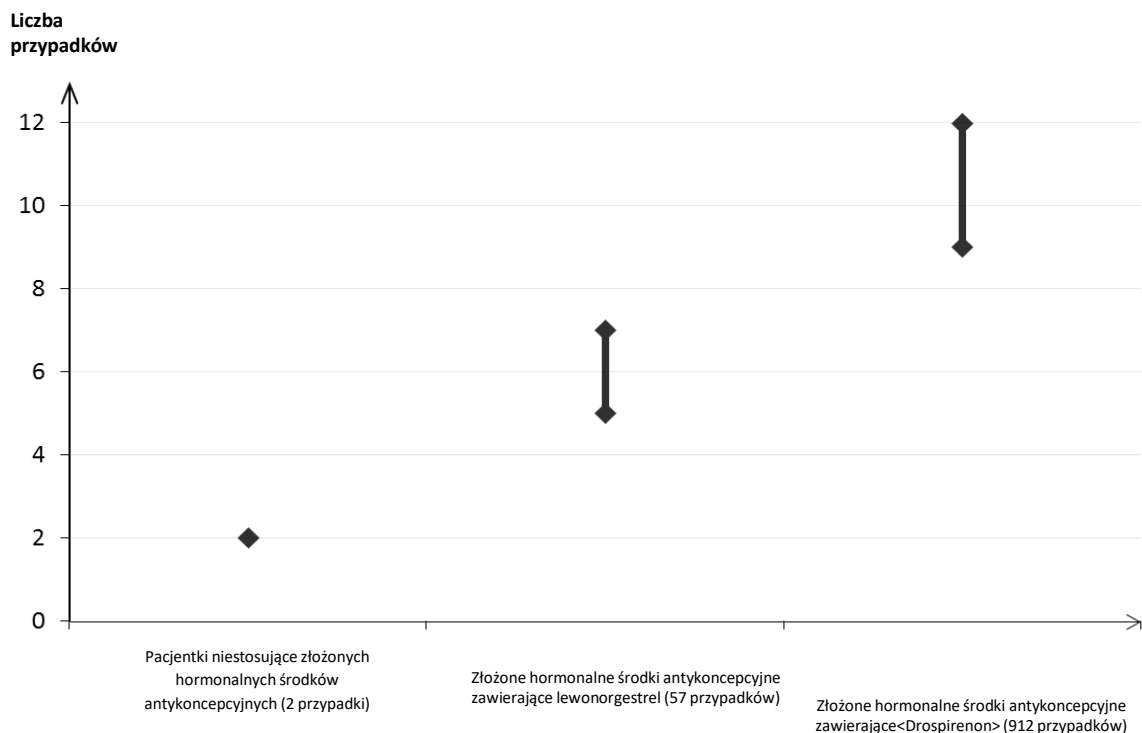
Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające 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.

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 5-7 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, kręzkowych, 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 (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze 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	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Axia Forte Plus nie

Czynnik ryzyka	Uwagi
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.	przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z 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

Brak jednoznacznych wniosków, co do możliwej roli żyłaków oraz wpływu 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 ciepłota zmienionej chorobowo nogi; 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 naczyń 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 niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Axia Forte Plus 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 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 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast

zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zdarzenia 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 wskazują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

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

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe (powyżej 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone (RR = 1,24) względne ryzyko raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy niestosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na krwawienia do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

Inne zaburzenia

Składnik progestagenowy produktu leczniczego Axia Forte Plus jest antagonistą aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się wzrostu stężenia potasu we krwi. Jednakże, w badaniu klinicznym, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy nieznacznie, lecz nieistotnie wzrosło w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe, a szczególnie w podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas (patrz także punkt 4.5).

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo, że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie odpowiadającego właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczką i (lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych wymagają zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków

antykonceptyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. 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.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Axia Forte Plus 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 Axia Forte Plus 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 zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Może to wymagać wyłyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Każda różowa tabletki produktu leczniczego Axia Forte Plus zawiera 62 mg laktozy, a każda biała tabletki zawiera 89,5 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy, nie powinny przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Axia Forte Plus.

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania aktywnych tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego blistera, tabletki placebo należy wyrzucić i natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długotrwałe

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

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.: Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz rytonawir (lek stosowany w zakażeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

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

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub

nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek drospirenonu (3 mg/dobę) w skojarzeniu z etynyloestradiolem (0,02 mg/dobę), jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 ketokonazolu przez 10 dni zwiększało wartość parametru AUC (0-24 h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7- oraz 1,4-krotnie.

Etorykoksyb w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

- Wpływ produktu leczniczego Axia Forte Plus na działanie innych produktów leczniczych

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

Na podstawie badań *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko istotnego klinicznie wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych przez cytochrom P450 jest niewielkie.

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

- Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir lub dazabuwir jednocześnie z rybawiryną lub bez rybawiryny, wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT w surowicy wyższe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Takie zwiększenie aktywności AlAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir obserwowano zwiększenie aktywności AlAT przy stosowaniu przez kobiety produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego pacjentki stosujące produkt Axia Forte Plus muszą stosować inne metody zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii tym skojarzeniem leków. Axia Forte Plus może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tym skojarzeniem leków.

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE - IKA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie

prowadzono badań jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Axia Forte Plus z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

Inne rodzaje interakcji

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczkowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i przez niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Axia Forte Plus nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Axia Forte Plus, należy go natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych, pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednakże, ogólne doświadczenie dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i (lub) etynyloestradiol w ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące ujemnego wpływu drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej odpowiednie dane epidemiologiczne nie są dostępne.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Axia Forte Plus należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko 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 mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia

pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano 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.

Podczas stosowania produktu leczniczego Axia Forte Plus obserwowano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Astma	Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczyń naczynioruchowego
Zaburzenia psychiczne	Depresyjny nastrój	Zwiększenie popędu płciowego Zmniejszenie popędu płciowego		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch	
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Egzema Świąd Łysienie	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Krwawienia śródcykliczne Ból piersi, Tkliwość piersi Wydzielina z pochwy Kandydoza pochwy i sromu	Powiększenie piersi Zakażenie pochwy	Wydzielina z piersi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu		Zatrzymanie płynów		

podania		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała		
----------------	--	---	--	--

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 żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

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

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie odnotowano przypadków przedawkowania produktu Axia Forte Plus. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie wynikające z odstawienia. Krwawienie wynikające z odstawienia może wystąpić również u młodych dziewczyn, przed pierwszą miesiączką, w przypadku przyjmowania przez nie produktu leczniczego. Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe.

Kod ATC: G03AA12

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,32)

Ogólny Indeks Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,57 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,90)

Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Axia Forte Plus jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Axia Forte Plus to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych ani przeciwglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe produkt leczniczy Axia Forte Plus wykazuje słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi między 76% i 85%.

Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami w osoczu natomiast nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Tylko 3%-5% całkowitej ilości substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, który powstaje na drodze redukcji oraz późniejszego sprzęgania z siarczanami. Drospirenon podlega również oksydacyjnemu metabolizmowi katalizowanemu przez CYP3A4.

W warunkach *in vitro* drospirenon wykazuje zdolność do hamowania w niewielkim lub umiarkowanym stopniu enzymów cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz kałem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym, wynoszące około 70 ng/ml, osiągnęto po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i przerwy w stosowaniu kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL_{Cr} = 50-80 ml/min) były porównywalne do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} = 30-50 ml/min) było średnio o 37% wyższe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek, u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) o około 50% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy japońskimi i kaukaskimi kobietami.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Po podaniu 30 µg maksymalne stężenie substancji w osoczu, wynoszące około 100 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po podaniu.

Etynyloestradiol podlega silnemu efektowi pierwszego przejścia, który wykazuje znaczne zróżnicowanie osobnicze. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg, a wiązanie z białkami osocza wynosi około 98%. Etynyloestradiol indukuje wątrobową syntezę SHBG i CBG. Podczas stosowania etynyloestradiolu w dawce 30 µg stężenie SHBG w osoczu zwiększa się z 70 do około 350 nmol/l. Niewielkie ilości etynyloestradiolu przenikają do mleka matki (0,02% dawki).

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w jelitach i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz ulegając sprzęganiu i tworząc glukuroniany i siarczany. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

W warunkach *in vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również inhibitorem mechanizmu działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2.

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest wydalany w znaczącym stopniu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 1,4 do 2,1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykroczało poza znane efekty farmakologiczne. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki przekraczające dawki stosowane w produkcie Axia Forte Plus odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki aktywne (żółte):

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana

Krospowidon

Poliwinylopirolidon

Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletki placebo (białe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Poliwinylopirolidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej wyciskanej oraz powłoki PVC/PVDC.

Wielkości opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)
2 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)
3 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)
6 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)
13 x 28 tabletek powlekanych (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24631

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

22.03.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.10.2022