

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Drosfemine, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 46,18 mg.

4 białe tabletki powlekane placebo (nieaktywne):

Tabletka nie zawiera substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 50,56 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletka zawierająca substancje czynne jest różową, okrągłą tabletką powlekaną.

Tabletka placebo jest białą, okrągłą tabletką powlekaną z wytłoczeniem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne

Jak stosować produkt Drosfemine

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze dnia, zgodnie z kolejnością podaną na blistrze, w razie potrzeby można popić niewielką ilością płynu.

Tabletki należy przyjmować w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle po 2-3 dniach od rozpoczęcia stosowania tabletek placebo i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Drosfemine

Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

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

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

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Drosfemine najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania dopochwowego systemu terapeutycznego lub systemu transdermalnego stosowanie produktu Drosfemine zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

Zmiana ze środka zawierającego wyłącznie progestagen (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub domacicznego systemu terapeutycznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca tabletki zawierające wyłącznie progestagen może przejść na stosowanie produktu Drosfemine w dowolnym dniu (w przypadku implantu lub IUS – w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może natychmiast rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że powinna ona rozpocząć przyjmowanie tabletek między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo metody barierowej przez pierwsze 7 dni. Jednakże jeśli doszło już do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży, lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Informacje dotyczące kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Pominięcie tabletek placebo można zignorować. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe zalecenia dotyczą tylko **pominięcia tabletek zawierających substancje czynne**:

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z dwiema następującymi, podstawowymi zasadami:

1. Zalecana przerwa w przyjmowaniu hormonów to 4 dni; nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Należy przyjmować tabletki nieprzerwanie przez 7 dni, aby osiągnąć skuteczne zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

W związku z powyższym w codziennej praktyce lekarskiej można zalecać następujące postępowanie:

Dzień 1 do 7

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o niej przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie kobieta powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni powinna stosować metodę barierową, np. prezerwatywę. Jeśli doszło do stosunku w ciągu poprzednich 7 dni, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im większa jest liczba pominiętych tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem a okresem stosowania tabletek placebo.

Dzień 8 do 14

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o niej przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie kobieta powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak kobieta zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej poradzić, aby stosowała dodatkowe zabezpieczenia przez 7 dni.

Dzień 15 do 24

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej ze względu na zbliżający się okres stosowania tabletek placebo.

Jednak poprzez dostosowanie schematu przyjmowania tabletek można zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch możliwości przedstawionych poniżej powoduje, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych, pod warunkiem że przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała prawidłowo wszystkie tabletki. W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych możliwości oraz stosować także dodatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne przez 7 kolejnych dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o niej przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie kobieta powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek zawierających substancje czynne. 4 tabletki placebo należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć kolejne opakowanie. Do czasu zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Kobietę można także poinformować o możliwości przerwania przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania. Następnie kobieta powinna przyjmować tabletki placebo przez okres do 4 dni, wliczając dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a następnie w trakcie stosowania tabletek placebo nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki, należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Jeśli to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 24 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 24 godziny, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego opakowania.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania produktu Drosfemine bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby, aż do zakończenia tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Regularne stosowanie produktu Drosfemine należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można ją poinformować o możliwości skrócenia okresu stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że u kobiety nie wystąpi krwawienie z odstawienia i w trakcie przyjmowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania krwawienia) wystąpi krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczone 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 aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S;
 - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4);
 - wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa);
 - choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA);
 - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy);
 - migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie;
 - wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, tak długo jak wartości parametrów czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Ciężka niewydolność nerek lub ostra niewydolność nerek.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Obecność lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.

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 Drosfemine.

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 Drosfemine.

Ciężkie działania niepożądane złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Drosfemine może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Drosfemine, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, oraz że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody świadczące, 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.

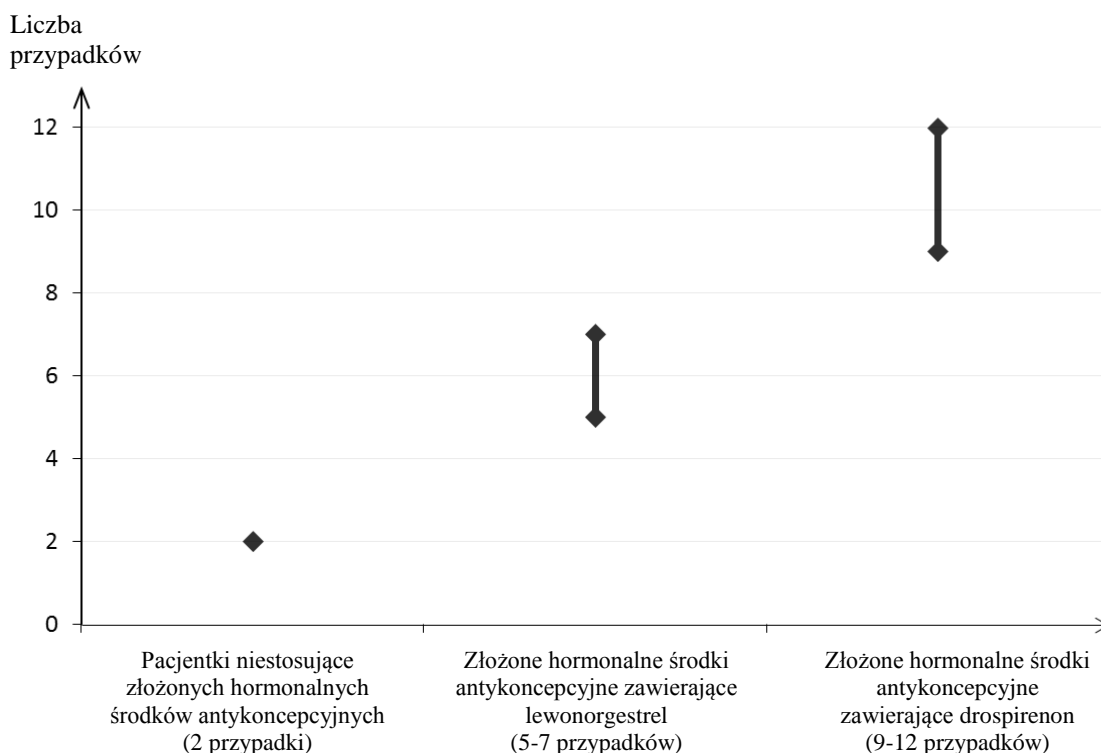
W obydwu sytuacjach liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może powodować zgon w 1-2% przypadków.

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

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



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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

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

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.

<p>Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub ciężki uraz</p> <p>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.</p>	<p>W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek 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.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Drosfemine nie przzerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwego wpływu żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

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

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

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

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturą w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę 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 ciężkie stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu 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 Drosfemine jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden ciężki 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 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.

Przemijające objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

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

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

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych u pacjentek długotrwanie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (dłużej niż 5 lat) odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej nie wiadomo w jakim stopniu na te wyniki wpływają czynniki dodatkowe, np. zachowania seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Wspomniane badania nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego.

Obserwowany wzorzec zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z połączenia obu tych czynników. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów.

W rzadko występujących przypadkach u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej – złośliwych nowotworów

wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w przypadku silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej w rozpoznaniu różnicowym, należy wziąć pod uwagę nowotwory wątroby.

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

Inne stany

Zawarty w produkcie Drosfemine progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednakże w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, dochodziło do niewielkiego, lecz nieistotnego, zwiększenia stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania produktu w górnej granicy wartości prawidłowych, szczególnie 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 przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe przerwanie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest przerwanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego.

Zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano występowanie lub pogorszenie przebiegu następujących stanów, chociaż nie dowiedziono związku między ich występowaniem a stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczką i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanych z zastojem żółci, które występowały wcześniej w czasie ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych, wymaga przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, nie ma dowodów świadczących o konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości hormonów (<50 µg etynyloestradolu). Należy jednak uważnie monitorować stan kobiet chorujących na

cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub ultrafioletowe podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Drosfemine zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Drosfemine 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 Drosfemine w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej 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

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około 3 cykli.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednio regularnych cyklach miesięczkowych, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży. Może to wymagać łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie stosowania tabletek placebo może nie wystąpić 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 upewnić się, że kobieta nie jest ciężą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Drosfemine

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Na ogół maksymalna indukcja enzymów jest widoczna w ciągu kilku tygodni. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny, oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować mechaniczną lub inną dodatkową metodę antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego trwa dłużej niż stosowanie tabletek zawierających substancje czynne z obecnego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długoterminowe

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

W literaturze opisywano następujące interakcje:

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymów) np.: barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV – rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).*

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:

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

Dlatego należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące jednocześnie stosowanych leków przeciwko HIV/HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji oraz odpowiednich zaleceń. W przypadku wątpliwości, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować u kobiet dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu powstają bez udziału układu cytochromu P450. Dlatego jest mało prawdopodobne, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Drosfemine na działanie innych produktów leczniczych

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

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz badań interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek, u których stosowano omeprazol, symwastatynę i midazolam jako substraty markerowe, stwierdzono, że mało prawdopodobne jest, aby drospirenon w dawce 3 mg wpływał na przemiany metaboliczne innych substancji czynnych.

- Inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie drospirenonu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE inhibitorów) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie wykazało istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Drosfemine oraz antagonistów aldosteronu lub leków moczopędnych oszczędzających potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowych białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i zwiększa stężenie aldosteronu w osoczu, dzięki łagodnemu działaniu przeciwminalokortykosteroidowemu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Drosfemine nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Drosfemine, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne były nieumyślnie przyjmowane w czasie ciąży.

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

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Drosfemine w trakcie ciąży są zbyt ograniczone, aby potwierdzić negatywny wpływ produktu Drosfemine na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Drosfemine, należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej 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 poprzez zmniejszenie ilości i zmianę składu mleka matki. Dlatego stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest na ogół zalecane do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane do mleka kobiet podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ilości te mogą wpływać na dziecko.

Płodność

Produkt Drosfemine jest wskazany w celu zapobiegania ciąży. Informacje dotyczące płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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

Informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych występujących u kobiet, które stosują doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

W trakcie stosowania produktu Drosfemine obserwowano następujące działania niepożądane:

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany, zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię MedDRA.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu zawierającego 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu jako doustnego środka antykoncepcyjnego lub w leczeniu umiarkowanej postaci trądziku pospolitego opisane według klasyfikacji układów i narządów oraz nomenklatury MedDRA

Klasyfikacja układów i organów (MedDRA wersja 9.1)	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 $< 1/1000$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, trombocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja alergiczna	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie apetytu, brak łaknienia, hiperkaliemia, hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość, senność	brak orgazmu, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, parestezje	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie	
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek, zespół suchego oka, choroby oczu	
Zaburzenia serca			tachykardia	

Zaburzenia naczyniowe		migrena, żylaki, nadciśnienie	zapalenie żył, choroby naczyń, krwawienie z nosa, omdlenie, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcie, zapalenie żołądka, biegunka	powiększony obwód brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uczucie pełności w żołądku i jelitach, przepuklina rozworu przełykowego, kandydoza jamy ustnej, zaparcie, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			ból w okolicy pęcherzyka żółciowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, świąd, wysypka	ostuda, egzema, łysienie, trądzikowate zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, choroby skóry, rozstępy na skórze, kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło, guzki na skórze	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból kończyn, kurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, krwotok maciczny*, brak miesiączki	kandydoza pochwy, ból w obrębie miednicy, powiększenie piersi, zmiany włóknisto-	bolesny stosunek płciowy, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku płciowym,	

		torbielowate piersi, krwawienie z macicy lub pochwy*, wydzielina z narządów płciowych, uderzenia gorąca, zapalenie pochwy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączkowanie, skąpe miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, suchość pochwy, podejrzenie nieprawidłowości w obrazie cytologicznym rozmazu według klasyfikacji Papanicolau, zmniejszenie libido	krwawienie z odstawienia, torbiel piersi, rozrost piersi, nowotwór piersi, polip szyjki macicy, zanik błony śluzowej macicy, torbiel jajnika, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, wzmożona potliwość, obrzęk (obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

* nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują podczas dalszego leczenia

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

- nadciśnienie tętnicze krwi;
- nowotwory wątroby;
- brak decydujących danych dotyczących związku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, toczenia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczkę cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagające przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

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 żyłnej oraz zatorowości płucnej. Zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost liczby przypadków jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie międzymiesiączkowe lub brak skuteczności 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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Drosfemine.

Na podstawie ogólnego doświadczenia dotyczącego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt.

Nie istnieje antidotum i należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego, progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,85)

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,80 (górną dwustronna 95% granica ufności: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu Drosfemine oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejszymi są zahamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

W badaniu hamowania owulacji, przeprowadzonym w trakcie 3 cykli miesięczkowych, w którym porównywano 21-dniowy schemat z 24-dniowym schematem przyjmowania drospirenonu 3 mg + etynylestradiolu 0,02 mg, schemat 24-dniowy wykazał większą supresję rozwoju pęcherzyków. Po świadomym zastosowaniu błędnego dawkowania w trakcie trzeciego cyklu miesięczkowego wykazano większy odsetek kobiet z czynnością owulacyjną u kobiet stosujących schemat 21-dniowy w porównaniu do kobiet stosujących schemat 24-dniowy. U 91,8% kobiet stosujących schemat 24-dniowy aktywność jajników wróciła do poziomu sprzed leczenia w trakcie cyklu po zakończeniu leczenia.

Produkt Drosfemine jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen – drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon również wykazuje właściwości antyandrogenne i słabe przeciwwieralokortykosteroidowe. Nie wykazuje aktywności estrogennej, glikokortykosteroidowej ani przeciwwieralokortykosteroidowej. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwwieralokortykosteroidowe produkt leczniczy Drosfemine ma słabe działanie przeciwwieralokortykosteroidowe.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Drosfemine u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo.

Po sześciu miesiącach leczenia złożonym środkiem zawierającym drospirenon i etynyloestradiol, w porównaniu z placebo, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zmian zapalnych o 15,6% (49,3% względem 33,7%), zmniejszenie zmian niezapalnych o 18,5% (40,6% względem 22,1%) oraz zmniejszenie ogólnej liczby zmian o 16,5% (44,6% względem 28,1%). Dodatkowo większy procent osób badanych, o 11,8% (18,6% względem 6,8%) oceniono jako „czysty” lub „prawie czysty” zgodnie ze skalą Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

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 zostaje osiągnięte po około 1 do 2 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi 76-85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami w surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG – ang. Sex Hormone Binding Globulin) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG – ang. Corticoid Binding Globulin). Tylko 3 do 5% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami surowicy. 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. Oba te związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w mniejszym stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P450 3A4. W warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania tego enzymu oraz cytochromu P450 1A1, P450 2C9 i P450 2C19.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedyne 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 i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

Podczas jednego cyklu stosowania maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy, w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml, zostaje osiągnięte po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy

charakteryzuje się kumulacją o współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Wartości 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 wartości stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Wartości stężenia drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} = 30-50 ml/min) były średnio o 37 % wyższe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stosowanie drospirenonu było również dobrze tolerowane u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego istotnego klinicznie wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50-procentowe zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie przekłada się na żadną widoczną różnicę w zakresie stężenia potasu w surowicy. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy i jednoczesnego leczenia spironolaktonem (dwa czynniki predysponujące do wystąpienia hiperkaliemii u pacjenta) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę wartości prawidłowych. 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 kobietami rasy kaukaskiej i kobietami pochodzenia japońskiego.

Etynyloestradiał

Wchłanianie

Etynyloestradiał podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 33 pg/ml zostaje osiągnięte w ciągu 1 do 2 godzin po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki. Całkowita biodostępność, z uwagi na zjawisko sprzęgania przed przejściem substancji do krążenia oraz efekt pierwszego przejścia, wynosi około 60%. U około 25% badanych osób obserwowano zmniejszenie biodostępności etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 24 godzin. Etynyloestradiał podlega silnemu, ale nieswoistemu wiązaniu przez albuminy w surowicy (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wnikiem do krążenia ustrojowego etynyloestradiał podlega sprzęganiu zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Etynyloestradiał jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, ale powstaje wiele hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, występujących w postaci wolnej oraz związanej z glukuronianami i siarczanami. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Etynyloestradiał w postaci niezmienionej nie jest wydalany w znaczącym stopniu. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dnia.

Stan stacjonarny

Stężenie w stanie stacjonarnym ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu. Kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0-2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykroczało poza znane efekty farmakologiczne. W badaniach toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono, że działanie toksyczne na zarodki i płody u zwierząt jest specyficzne dla każdego gatunku. Podczas ekspozycji na dawki przekraczające te stosowane u kobiet przyjmujących produkt Drosfemine obserwowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów, ale nie – małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne (różowe):

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 3cP
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Polisorbat 80
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki:

Tabletki powlekane placebo (białe):

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian

Hypromeloza 15cP
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Sodu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

1 x 24+4 tabletki,
3 x 24+4 tabletki,
6 x 24+4 tabletki,
13 x 24+4 tabletki.

Każdy blister zawiera 24 różowe tabletki zawierające substancje czynne i 4 białe tabletki placebo.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22088

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

11.09.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2015