

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane (zawierające substancje czynne).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Laktoza jednowodna 44 mg

4 białe tabletki powlekane placebo (niezawierające substancji czynnych).
Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Laktoza jednowodna 89,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka zawierająca substancje czynne to różowa, okrągła tabletki powlekana o średnicy 5,7 mm.

Tabletka placebo (niezawierająca substancji czynnych) to biała, okrągła tabletki powlekana o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Femilux

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu, 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, niezawierających substancji czynnych (ostatni rząd) i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpoczynać stosowanie produktu leczniczego Femilux

- Jeśli w poprzedzającym miesiącu nie stosowano antykoncepcji hormonalnej

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

- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (ang. COC – combined oral contraceptive), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, (plastra)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu Femilux w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletkę zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie, w czasie której nie przyjmuje się tabletek lub przyjmuje się tabletki placebo (niezawierające substancji czynnych) poprzedniego COC. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra, kobieta powinna zacząć przyjmowanie produktu Femilux w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

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

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

Informacje dla kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek

Tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych, z ostatniego (czwartego) rzędu blistra mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych).

Poniższe zalecenia dotyczą **pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne**:

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki jest **mniejsze niż 24 godziny**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, gdy 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. Zalecana przerwa na przyjmowanie tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych) wynosi 4 dni. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

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

- Dni 1-7

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować metodę mechaniczną, 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 jest odstęp czasu między ich pominięciem a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Dni 8-14

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy 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 metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

- Dni 15-24

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych). Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy 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 zawierających substancje czynne. Cztery tabletki z ostatniego rzędu opakowania, niezawierające substancji czynnych, (placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z

kolejnego blistra. Do czasu zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne 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 tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki placebo (niezawierające substancji czynnych) z ostatniego rzędu opakowania przez okres do 4 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas okresu przyjmowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych), należy uwzględnić możliwość ciąży.

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 antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancję czynną należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 24 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 24 godziny, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, jak podano w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek”. 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 Femilux, bez przyjmowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych) z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu Femilux należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych).

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo (niezawierające substancji czynnych) 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 opóźnienia miesiączki).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (ang. COC) nie należy stosować w razie występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania COC, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi

produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).

- o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
- o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
- o Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia

- występowanie obecnie lub w przeszłości zaburzeń czynności wątroby, chyba że czynność wątroby powróci do normy,
- ciężka niewydolność nerek lub ostra niewydolność nerek,
- występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworu wątroby (łagodnego lub złośliwego),
- rozpoznanie lub podejrzenie występowania złośliwych nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. raka piersi lub endometrium),
- krwawienie z pochwy o niewyjaśnionej etiologii,
- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka, w każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć, czy korzyści wynikające ze stosowania Irku Femilux przeważają nad możliwym ryzykiem oraz należy porozmawiać o tym z pacjentką, zanim podejmie ona decyzję o jego stosowaniu. W przypadku pogorszenia, nasilenia lub pojawienia się któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna skontaktować się ze swoim lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać stosowanie leku Femilux.

W razie podejrzanej lub potwierdzonej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ATE) należy przerwać stosowanie hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. W razie rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy zastosować

odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).

- *Zaburzenia krążenia*

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji, gdy się ich nie stosuje. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Femilux 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 Femilux, 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 rozwinię 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 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

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

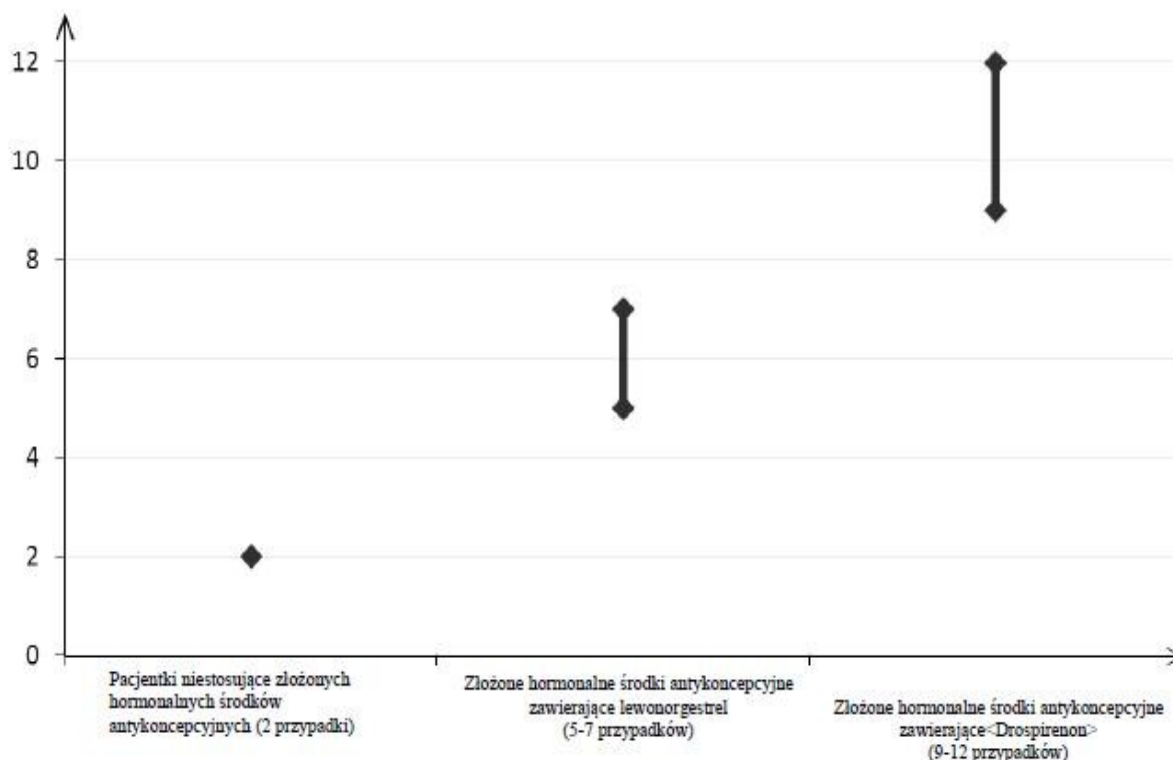
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

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

Liczba przypadków



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

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

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób 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, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym

<p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Femilux nie przerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dotadni 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 możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

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

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

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

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;

- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

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

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

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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Femilux jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka

stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	antykonieczny kobieta powinna zostac skierowana na konsultacje u specjalisty
Migrena	Zwiekszenie czestosci wystepowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania zlozonych hormonalnych srodkow antykoncepcyjnych (ktora moze zapowiadać wystapienie incydentu naczyniowo-mozgowego) moze być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożadanymi 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 zdrtwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

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

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

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

- *Nowotwory*

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe (powyżej 5 lat) stosujących COC, 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 rozpoznania raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania COC. 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 COC jest

niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących COC, z działania biologicznego COC 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 COC 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 COC wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na krwawienia do jamy brzusznej, w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Stosowanie COC w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika lub endometrium. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również COC zawierających mniejsze dawki.

- *Inne stany kliniczne*

Składnik progestagenowy produktu Femilux jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu we krwi. Jednakże w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy nieznacznie, w zakresie nieistotnym, zwiększyło się 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 preparatu w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe, a szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz także punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii podczas stosowania COC może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Mimo, że u wielu kobiet stosujących COC zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania COC. Jeżeli podczas stosowania COC u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nieodpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie COC. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie COC.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania COC następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem COC: żółtaczka i (lub) świąd związany z zastojeń żółci, kamica żółciowa, porfiria, tocień rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, ubytek słuchu związany z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania COC do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych.

Nawrót żółtaczkę cholestatyczną i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania COC.

Mimo że COC mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących COC o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania COC.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania COC.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą w czasie ciąży w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnością do występowania ostudy powinny podczas stosowania COC unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

Jedna różowa tabletkę produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej, natomiast jedna biała tabletkę zawiera 89,5 mg laktozy bezwodnej. W przypadku pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę bezlaktozową, należy wziąć tę ilość pod uwagę.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu leczniczego Femilux należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Femilux 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 zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz rodzaj badań należy dobrać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania.

Pacjentkę należy poinformować, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność COC może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas przyjmowania tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich COC 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. Mogą one obejmować łyżeczkowanie.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych) nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli COC przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak COC nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym pierwszy brak wystąpienia krwawienia z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuowaniem stosowania COC należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Femilux

Możliwe są interakcje z induktorami enzymów mikrosomalnych, które mogą prowadzić do przyspieszonego usuwania z organizmu hormonów płciowych, krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcję enzymów widać już po kilku dniach leczenia. Szczytową indukcję na ogół obserwuje się w ciągu kilku tygodni. Indukcja enzymatyczna może się utrzymywać jeszcze przez ok. 4 tygodnie po przerwaniu leczenia.

Krótkotrwałe leczenie

Kobiety leczone preparatami indukującymi enzymy powinny w celach antykoncepcyjnych czasowo stosować metody mechaniczne lub inne poza COC (doustnymi złożonymi preparatami antykoncepcyjnymi). Metody mechaniczne należy stosować w trakcie całego leczenia induktorami enzymów i przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeśli leczenie trwa dłużej niż aktywna faza doustnej antykoncepcji, nieaktywne tabletki należy pominąć i rozpocząć przyjmowanie kolejnego opakowania COC.

Długoterminowe leczenie

U kobiet długoterminowo leczonych induktorami enzymów zaleca się stosowanie innych, niehormonalnych, skutecznych metod antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Substancje zwiększające wydalanie COC (wywołujące spadek skuteczności COC w wyniku indukcji enzymatycznej), np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, rifampicyna, stosowane w leczeniu HIV rytonawir, newirapina i efavirenz a być może także felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata i produkty zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*).

Substancje o zmiennym wpływie na usuwanie COC z organizmu

W połączeniu z COC wiele stosowanych w terapii HIV inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym połączeń z inhibitorami HCV może podwyższać lub obniżać stężenia estrogenów i progestagenów w osoczu. Wypadkowy efekt tych zmian może w niektórych przypadkach mieć istotne znaczenie kliniczne.

Z tego względu należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednoczesnego przepisywania leków na HIV/HCV oraz powiązanymi zaleceniami, by rozpoznać potencjalne interakcje. W przypadku

jakichkolwiek wątpliwości kobiety przyjmujące inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową, mechaniczną antykoncepcję.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Dlatego inhibitory tego układu enzymatycznego prawdopodobnie nie wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Femilux na działanie innych produktów leczniczych

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

Na podstawie badań hamowania w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że interakcja drospirenonu w dawce 3 mg z metabolizmem innych substancji czynnych jest mało prawdopodobna.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Femilux z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz także punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Femilux nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu, preparat należy natychmiast odstawić. Obszerne badania epidemiologiczne nie ujawniły ani podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi przez pacjentki stosujące COC przed zajściem w ciążę, ani teratogennego wpływu COC na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania 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 COC w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Femilux w okresie ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące niekorzystnego wpływu produktu Femilux na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Brak dotychczas dostępnych odpowiednich danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania leku Femilux należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

COC 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 COC. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

Płodność

Produkt Femilux jest wskazany w zapobieganiu ciąży. Informacje związane z powrotem płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących COC nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu Femilux zgłaszano następujące reakcje niepożądane.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. MedDRA SOC). Częstość określono na podstawie danych z badań klinicznych. Do opisu pewnych działań i ich synonimów oraz stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie nazewnictwo MedDRA.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Femilux jako doustnego środka antykoncepcyjnego lub w leczeniu umiarkowanego trądzika pospolitego według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i terminów MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Trombocytemia	
Zaburzenia			Reakcja alergiczna	Nadwrażliwość

układu immunologicznego				
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększone łaknienie Jadłowstręt Hiperkaliemia Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Senność	Brak orgazmu Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Parestezje	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Drżenie	
Zaburzenia oka			Zapalenie spojówek Suchość oczu Zaburzenia oczu	
Zaburzenia serca			Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Migrena Żylaki Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie żyły Zaburzenia naczyniowe Krwawienie z nosa Omdlenia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Biegunka	Powiększony brzuch Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Uczucie pełności w brzuchu Przepuklina rozworu przełykowego Kandydoza jamy ustnej Zaparcia Suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Ból woreczka żółciowego Zapalenie woreczka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Świąd Wysypka	Ostuda Egzema Wypadanie włosów Trądzikowe zapalenie skóry Suchość skóry Rumień guzowaty	Rumień wielopostaciowy

			Nadmierne owłosienie Zaburzenia skóry Rozstępy na skórze Kontaktowe zapalenie skóry Zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło Guzki na skórze	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców Bóle kończyn Skurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Krwotok maciczny* Brak miesiączki	Kandydoza pochwy Ból w obrębie miednicy Powiększenie piersi Dysplazja włóknisto-torbielowata piersi Krwawienie z macicy lub pochwy* Wydzielina z pochwy Uderzenia gorąca Zapalenie pochwy Zaburzenia cyklu miesiączkowego Bolesne miesiączkowanie Skąpe miesiączki Krwotok miesiączkowy Suchość pochwy Podejrzan wynik rozmazu w klasyfikacji Papanicolaou Zmniejszenie libido	Bolesne stosunki płciowe Zapalenie sromu i pochwy Krwawienie po stosunku Krwawienie z odstawienia Torbiele w piersiach Rozrost piersi Nowotwory piersi Polipy szyjki macicy Atrofia endometrium Torbiele jajników Powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu Podania		Astenia Wzmoczone pocenie Obrzęk (obrzęk ogólny,	Złe samopoczucie	

		obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

* Nieregularności w krwawieniu zazwyczaj ustępują podczas dłuższego stosowania produktu leczniczego.

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

U kobiet stosujących COC obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem COC nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, tocząc rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicy, żółtaczk cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania COC do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących 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 COC nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.

Interakcje

Krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji doustnych środków antykoncepcyjnych z innymi lekami (induktory enzymów), 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 Femilux. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że w przypadku przedawkowania tabletek aktywnych mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz, u młodych dziewcząt, niewielkie krwawienie z pochwy. Brak antidotum. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego. Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,41 (górnym dwustronnym przedziałem ufności 95%: 0,85). Ogólny wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górnym dwustronnym przedziałem ufności 95%: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu Femilux jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

W trwającym trzy cykle badaniu zahamowania owulacji porównującym drospirenon 3 mg i etynyloestradiol 0,20 mg w 24-dniowych i 21-dniowych cyklach dawkowania, cykl 24-dniowy wiązał się z wyraźniejszym hamowaniem rozwoju pęcherzyków jajowych. Po wprowadzeniu celowych błędów w dawkowaniu w trakcie trzeciego cyklu, wśród kobiet zażywających tabletki w cyklu 21-dniowym obserwowano wyższy odsetek aktywności jajników, w tym uwolnienia jajeczka, w porównaniu z grupą stosującą lek w cyklu 24-dniowym. U 91,8% kobiet stosujących lek w cyklu 24-dniowym, aktywność jajników powróciła do normy sprzed terapii w trakcie pierwszego cyklu po zaprzestaniu przyjmowania preparatu.

Femilux to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwoandrogenne oraz niewielkie przeciwo mineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwo glikokortykosteroidowych. W związku z tym profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwo mineralokortykosteroidowe produkt Femilux ma słabe działanie przeciwo mineralokortykosteroidowe.

Przeprowadzono dwa wielośrodkiowe, podwójnie ślepe, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Femilux u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Po 6 miesiącach leczenia produktem Femilux, w porównaniu z placebo stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zmian zapalnych o 15,6% (49,3% wobec 33,7%), zmniejszenie zmian niezapalnych o 18,5% (40,6% wobec 22,1%) oraz zmniejszenie o 16,5% liczby wszystkich zmian (44,6% wobec 28,1%). Ponadto większy procent osób badanych, 11,8% (18,6% wobec 6,8%) wykazywał się „czystą” skórą lub „prawie czystą” skórą według skali ISGA (ang. Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące około 38 ng/ml występuje po około 1-2 godzinach po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76% do 85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 h. Drospirenon wiąże się z albuminami w osoczu; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. 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; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P-450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P-450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania tego enzymu oraz cytochromu P-450 1A1, P-450 2C9 i P-450 2C19.

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 h.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania leku maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarym 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 odstępu między dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarym u kobiet z lekkimi 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% większe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z lekkimi 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 żadną widoczną różnicę stężenia potasu w surowicy. 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 lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy Japonkami a kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Bezwzględna biodostępność wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz koniugację przed przejściem substancji do krążenia. Jednoczesne spożycie pokarmu spowodowało zmniejszenie biodostępności etynyloestradiolu u około 25% badanych osób, podczas gdy u pozostałych osób nie obserwowano żadnych zmian.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; końcowa faza dyspozycji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 24 godzin. Etynyloestradiol podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. CBG) w surowicy. Oznaczona pozorna objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego 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 ulegających sprzęganiu i tworzących glukuronidy i siarczany. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

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 jednego dnia.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu leczenia; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działania drospirenonu oraz etynyloestradiolu były ograniczone do związanych ze znanym działaniem farmakologicznym. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest swoiste dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki większe niż dawki przyjmowane z produktem odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powlekane tabletki, zawierające substancje czynne (różowe):

- **Rdzeń tabletki:**

- Laktoza jednowodna
- Skrobia żelowana kukurydziana
- Powidon K-30 (E1201)
- Kroskarmeloza sodowa
- Polisorbat 80 (E433)
- Magnezu stearynian (E470b)

- **Otoczka tabletki:**

- Alkohol poliwinylowy
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 3350
- Talk (E553b)
- Żelaza tlenek żółty (E 172)
- Żelaza tlenek czerwony (E 172)
- Żelaza tlenek czarny (E 172)

Powlekane tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych (białe):

- **Rdzeń tabletki:**

- Laktoza bezwodna
- Powidon K-30 (E1201)
- Magnezu stearynian (E470b)

- **Otoczka tabletki:**

- Alkohol poliwinylowy
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Makrogol 3350
- Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne plus 4 tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych)
3 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne plus 4 tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych)
6 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne plus 4 tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych)
13 x 28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne plus 4 tabletki placebo, niezawierające substancji czynnych)

Blistry PVC/PVDC/Aluminium tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

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

Pozwolenie nr 21967

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

2.07.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2015