

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akraz, 0,02 mg + 3 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 jasnożółte aktywne tabletki.

Każda tabletki zawiera 0,02 mg etynyloestradolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 72 mg laktozy jednowodnej, 0,03 mg tartrazyny (E102) lak oraz 0,008 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) lak.

4 zielone nieaktywne tabletki (placebo).

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 78 mg laktozy jednowodnej, 0,400 mg żółtego tlenku żelaza i 0,160 mg indygotyny (E132) lak.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka aktywna to to okrągła, jasnożółta, dwuwypukła tabletki o średnicy 6,00 mm, z oznakowaniem „144” wytłoczonym po jednej stronie tabletki i gładką powierzchnią po drugiej stronie tabletki.

Tabletka nieaktywna (placebo) to okrągła, zielona, dwuwypukła tabletki o średnicy 6,00 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „304” po jednej stronie tabletki i gładką powierzchnią po drugiej stronie tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Akraz powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu

lecniczego Arkaz, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie i sposób podawania:

Podanie doustne.

### **Jak stosować produkt leczniczy Arkaz**

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 (ostatni rząd) i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

### **Jak rozpoczynać stosowanie produktu leczniczego Arkaz**

- Jeśli w poprzedzającym miesiącu nie stosowano antykoncepcji hormonalnej

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

- Zmiana z innego 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 leczniczego Arkaz 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 poprzedniego COC. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra, kobieta powinna zacząć przyjmowanie produktu leczniczego Arkaz w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

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

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

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

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

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego 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 wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Informacje dla kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

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

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

Poniższe zalecenia dotyczą **ominięcia 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 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.

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 aktywnych. Cztery tabletki z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Do czasu zakończenia stosowania aktywnych tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania aktywnych tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki placebo 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, należy uwzględnić możliwość ciąży.

### **Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych**

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki 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 krwawienia z odstawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Akraz, bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zużycia wszystkich aktywnych tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Akraz należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo.

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

## 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, należy natychmiast odstawić ten produkt leczniczy.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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

- o 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

- Zapalenie trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią, występujące obecnie lub w wywiadzie
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe)
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od steroidów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii

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

##### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Arkaz. W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Arkaz.

##### *Zaburzenia krążenia*

##### **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów leczniczych, takich jak produkt leczniczy Arkaz może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego 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 Arkaz, 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.**

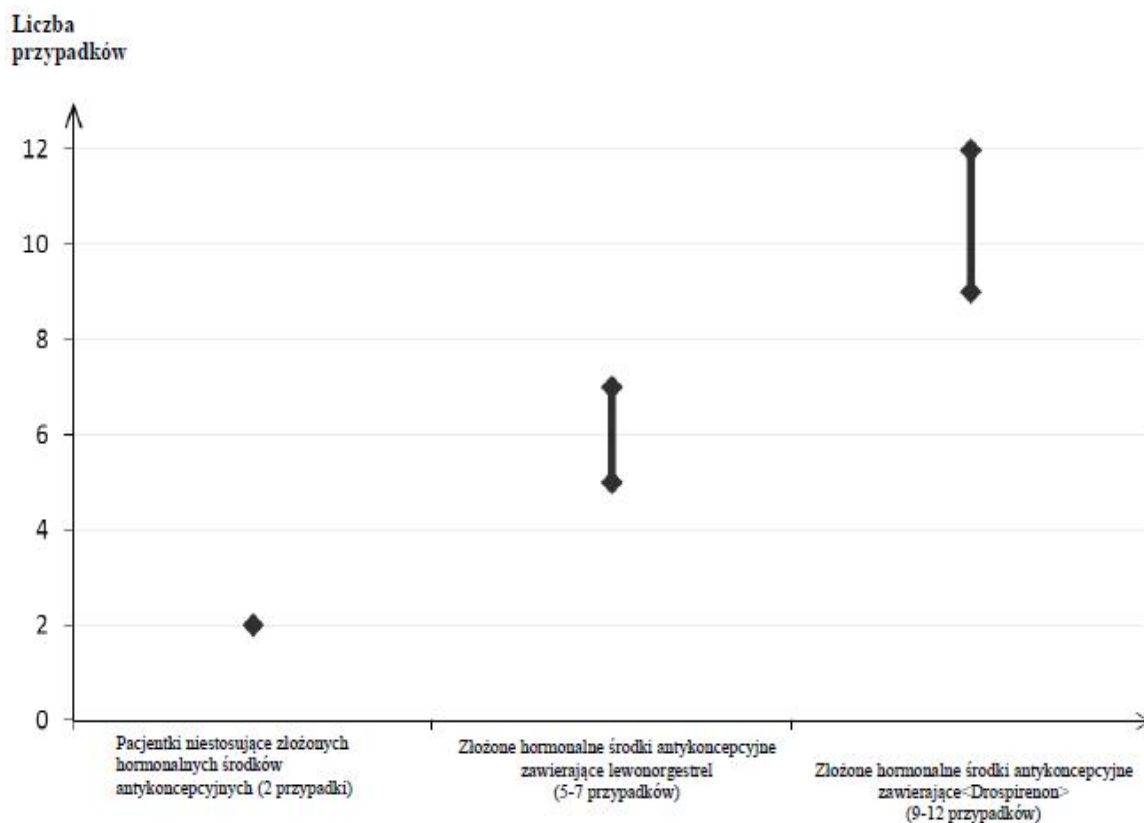
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, 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 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylniej 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.

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



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

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

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 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 Arkaz 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 <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI.  Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów, tabletek, systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.  Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Arkaz nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
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.	



Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Cięża i laktacja” patrz punkt 4.6).

#### **Objawy żylną 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.

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

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

### Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Arkaz 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 <sup>2</sup> );	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI.  Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty

Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### Objawy 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.

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, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Obecność jednego poważnego lub wielu czynników ryzyka wystąpienia odpowiednio chorób naczyń żylnych lub tętnicznych może również stanowić przeciwwskazanie. Należy uwzględnić możliwość zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące COC należy wyraźnie poinformować, aby skontaktowały się ze swoim lekarzem, jeśli wystąpią objawy mogące wskazywać na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia zakrzepicy należy przerwać stosowanie COC. Ponieważ leczenie przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny) wywołuje działanie teratogenne, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej, alternatywnej metody antykoncepcji.

Inne stany medyczne, które były związane z niepożądanymi zdarzeniami naczyniowymi, to: cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie jelit

(choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Zwiększenie częstości lub ciężkości napadów migrenowych podczas stosowania COC (co może być objawem prodromalnym zdarzeń dotyczących naczyń mózgowych) może uzasadniać natychmiastowe odstawienie COC.

#### *Nowotwory*

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (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 krwotok 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 leczniczego Arkaz 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 nieistotnym zakresie, 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 produktu leczniczego 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 zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń 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 żółtaczki cholestatycznej 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 jasnożółta tabletki produktu leczniczego zawiera 72 mg laktozy jednowodnej, natomiast jedna zielona tabletki zawiera 78 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 Akra 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 specjalnych ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Akraz w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób 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 produktów leczniczych (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 jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo 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 leczniczego Akraz

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą powodować zwiększony klirens hormonów płciowych i krwawienia śródcykliczne i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

#### Leczenie

Indukcja enzymatyczna może być widoczna już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się zwykle w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

#### Krótkotrwałe leczenie

Kobiety stosujące leki indukujące enzymy powinny w tym czasie stosować metodę bariery mechanicznej lub inną metodę antykoncepcyjną oprócz COC. Metodę bariery należy stosować przez cały czas skojarzonego leczenia i przez kolejne 28 dni po zakończeniu takiego skojarzonego leczenia.

*(W przypadku produktów z tabletkami placebo:)*

Jeśli leczenie lekiem przekracza zakończenie przyjmowania tabletek z substancją czynną w opakowaniu COC, tabletki placebo należy wyrzucić i od razu rozpocząć przyjmowanie leku z nowego opakowania COC.

#### Długotrwałe leczenie

U kobiet stosujących długotrwałe leczenie substancjami czynnymi indukującymi enzymy zaleca się stosowanie innej niezawodnej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Substancje zwiększające klirens środków COC (zmniejszenie skuteczności środków COC poprzez indukcję enzymatyczną),

np.:

Barbiturany, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV takie jak rytonawir, newirapina i efawirenz oraz ewentualnie felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*hypericum perforatum*).

Substancje o zróżnicowanym wpływie na klirens środków COC,

W przypadku równoczesnego przyjmowania ze środkami COC wiele stosowanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy HIV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym w skojarzeniu z inhibitorami WZW typu C, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestyn w osoczu. Skutek netto takich zmian może mieć istotne znaczenie kliniczne w niektórych przypadkach.

Dlatego należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi przepisywania leków stosowanych w leczeniu HIV/WZW typu C stosowanych w skojarzeniu, w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku wątpliwości kobiety stosujące inhibitor proteazy lub nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy powinny stosować metodę dodatkowej bariery.

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 leczniczego Akraz 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 postacie 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 leczniczego Akraz z antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi 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 przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu.

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

##### Ciąża

Produkt leczniczy Akraz nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego produktu leczniczego, produkt leczniczy 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 leczniczego Akraz w okresie ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące niekorzystnego wpływu produktu leczniczego Akraz na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Brak dotychczas dostępnych odpowiednich danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Akraz należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób 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 leczniczy Akraz 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 leczniczego Akraz 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 Akraz jako doustnego środka antykoncepcyjnego według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i terminów MedDRA.**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być)</b>
--	---	---	---	---

<b>(MedDRA wersja 9.1 )</b>				<b>określona na podstawie dostępnych danych )</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			Kandydoza	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Niedokrwistość Trombocytemia	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcja alergiczna	Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			Zaburzenia endokrynologiczne	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			Zwiększone łaknienie Jadłowstręt Hiperkaliemia Hiponatremia	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Senność	Brak orgazmu Bezsenna	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bóle głowy	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Parestezje	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Drżenie	
<b>Zaburzenia oka</b>			Zapalenie spojówek Suchość oczu Zaburzenia oczu	
<b>Zaburzenia serca</b>			Tachykardia	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Migrena Żylaki Nadciśnienie tętnicze	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe Zapalenie żyły Zaburzenia naczyniowe Krwawienie z nosa Omdlenia	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Ból brzucha Wymioty	Powiększony brzuch	

		Niestrawność Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Biegunka	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Uczucie pełności w brzuchu Przepuklina rozworu przełykowego Kandydoza jamy ustnej Zaparcia Suchość w jamie ustnej	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Ból pęcherzyka żółciowego Zapalenie pęcherzyka żółciowego	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Trądzik Świąd Wysypka	Ostuda Egzema Wypadanie włosów Trądzikowe zapalenie skóry Suchość skóry Rumień guzowaty Nadmierne owłosienie Zaburzenia skóry Rozstępy na skórze Kontaktowe zapalenie skóry Zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło Guzki na skórze	Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle pleców  Bóle kończyn Skurcze mięśni		

<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	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	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Astenia  Wzmoczone pocenie Obrzęk (obrzęk ogólny, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	Złe samopoczucie	
<b>Badania diagnostyczne</b>		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 niedokrwinnego, 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, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka 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

Krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcji mogą wynikać z interakcji innych leków (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 leczniczego Akraz. 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: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego. Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronna granica przedziału ufności 95%: 0,85). Ogólny wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronna granica przedziału ufności 95%: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Akraz 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 jajnikowych. 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 komórki jajowej, w porównaniu z grupą stosującą produkt leczniczy w cyklu 24-dniowym. U 91,8% kobiet stosujących produkt leczniczy w cyklu 24-dniowym, aktywność jajników powróciła do normy sprzed terapii w trakcie pierwszego cyklu po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego.

Akraz to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwwielokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwwielokortykosteroidowych. 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 przeciwwielokortykosteroidowe produkt leczniczy Akraz ma słabe działanie przeciwwielokortykosteroidowe.

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

Po 6 miesiącach leczenia produktem leczniczym Akraz, w porównaniu z placebo stwierdzono statystycznie istotne 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 dawki pojedynczej. 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 produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml osiągnano 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 stacjonarnym u kobiet z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL<sub>Cr</sub> = 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<sub>Cr</sub> = 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 dystrybucji 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 leczniczym odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Tabletki aktywne (jasnożółte):**

- Laktoza jednowodna
- Skrobia kukurydziana
- Krospowidon
- Powidon K25
- Magnezu stearynian
- Tartrazyna (E102) lak
- Żółcień pomarańczowa (E110) lak
- Indygotyna (E132) lak

#### **Powlekane tabletki placebo (zielone):**

- Laktoza bezwodna
- Żelaztlenek żółty (E172)

- Indygotyna (E132) lak
- Polakrylina potasowa
- Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Każdy blister zawiera 24 jasnożółte tabletki i 4 zielone tabletki placebo.

28 tabletek (1 blister zawierający 28 tabletek)

84 tabletki (3 blistry po 28 tabletek)

168 tabletek (6 blistrów po 28 tabletek)

Każdy blister pakowany pojedynczo w trójwarstwową saszetkę.

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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

Pozwolenie nr: 22770

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 listopad 2015 r.

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