

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Astha, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 2 mg dienogestu (*Dienogestum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 60,90 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy około 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja doustna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie doustne.

Dawkowanie

Jedna tabletką produktu leczniczego Astha na dobę przez 21 kolejnych dni.

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu.

Pierwszą tabletkę należy wyjąć z miejsca na blistrze oznaczonego dniem tygodnia, w którym rozpoczyna się przyjmowanie tabletek (np. „pn.” w przypadku poniedziałku).

Kolejne tabletki należy przyjmować zgodnie z kierunkiem strzałek, do czasu zużycia tabletek z blistra.

Po przyjęciu pierwszych 21 tabletek, przez 7 dni następuje przerwa w przyjmowaniu tabletek.

Zazwyczaj w ciągu 2 do 4 dni po przyjęciu ostatniej tabletki występuje krwawienie z odstawienia.

Po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek należy kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra, niezależnie od tego, czy krwawienie z odstawienia zakończyło się, czy trwa nadal.

Działanie antykoncepcyjne dotyczy także okresu 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia.

Po 3-6 miesiącach leczenia, a następnie okresowo, należy ocenić, czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Astha

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu (pierwszy dzień krwawienia miesięczkowego). Jeżeli produkt leczniczy jest przyjmowany prawidłowo, ochrona antykoncepcyjna występuje od pierwszego dnia przyjmowania tabletek.
Jeśli przyjmowanie tabletek rozpoczyna się pomiędzy 2. a 5. dniem, należy stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcyjną przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.
- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny)
W zależności od rodzaju stosowanego wcześniej złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, przyjmowanie produktu leczniczego Astha należy rozpocząć albo w dniu następującym po zwykłej przerwie w przyjmowaniu tabletek (następującej po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne), albo w dniu następującym po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli stosowany był system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu leczniczego Astha należy rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.
- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, iniekcje, implant) lub z systemu domacicznego uwalniającego progestagen
Jeśli pacjentka przyjmowała wcześniej minitabletki, zmiana leczenia może mieć miejsce w dowolnie wybranym dniu. W przypadku zmiany z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego, powinna się ona odbyć w dniu ich usunięcia, a w przypadku zmiany z podania zastrzyku, w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. We wszystkich tych przypadkach, podczas pierwszych 7 dni przyjmowania produktu leczniczego Astha należy stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcyjną.
- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży
Można rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Astha natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.
- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży (informacje dotyczące stosowania podczas karmienia piersią, patrz punkt 4.6)
Ponieważ ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych zwiększa się bezpośrednio po porodzie, pacjentki po porodzie, które nie karmią piersią lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży nie powinny rozpoczynać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, przez co najmniej 21 do 28 dni. Podczas pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcyjną. Jeśli pacjentka odbyła stosunek płciowy przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego, należy upewnić się, że nie jest w ciąży lub należy poczekać aż wystąpi pierwsze krwawienie miesięczne.

Okres stosowania produktu leczniczego

Produkt leczniczy Astha może być stosowany tak długo, jak pacjentka chce stosować hormonalną metodę antykoncepcji i nie stwierdza się istnienia zdrowotnych czynników ryzyka (w celu uzyskania informacji dotyczących regularnych kontroli, patrz punkt 4.4).

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Nieregularne przyjmowanie produktu leczniczego Astha może zmniejszyć jego skuteczność antykoncepcyjną.

Jeżeli pacjentka zapomni o przyjęciu tabletki, ale przyjmie ją **w ciągu 12 godzin** po zwykłej porze stosowania, skuteczność antykoncepcyjna nie ulegnie zmniejszeniu. Następnie należy powrócić do przyjmowania wszystkich kolejnych tabletek o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna nie jest w pełni zapewniona. Im krótszy odstęp czasu od pominięcia przyjęcia tabletki do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.

W przypadku, gdy po pominiętej dawce produktu leczniczego nie pojawi się zazwyczaj występujące krwawienie z odstawienia, przed rozpoczęciem nowego blistra należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki powinno być zgodne z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nie należy przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Wymagane jest co najmniej 7 dni regularnego przyjmowania tabletek, w celu skutecznego zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

W przypadku pominięcia tabletek, należy postępować następująco:

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak pacjentka sobie o niej przypomni (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednego dnia). Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną przez kolejnych 7 dni.

Jeśli doszło do jednorazowego pominięcia tabletki w drugim tygodniu ich przyjmowania, stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych nie jest konieczne.

Jeśli pominięto więcej niż jedną tabletkę, należy stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcyjną do czasu wystąpienia następnego zwykłego krwawienia z odstawienia.

1. Jeżeli pozostało mniej niż 7 dni pomiędzy pominiętą dawką, a ostatnią tabletką z aktualnego blistra, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnego blistra (bez przerwy w przyjmowaniu tabletek). W tym przypadku istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jednak mogą wystąpić nasilone krwawienia śródcykliczne lub plamienia.
2. Można również od razu przerwać przyjmowanie tabletek z aktualnego opakowania i wcześniej rozpocząć przerwę w przyjmowaniu tabletek. Po przerwie w przyjmowaniu tabletek, nie dłuższej niż 7 dni, uwzględniając również dzień pominięcia tabletki, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

Jeżeli w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Astha wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, substancje czynne mogą nie ulec całkowitemu wchłonięciu, dlatego należy zastosować dodatkowe środki antykoncepcyjne. Ponadto należy postępować zgodnie z zaleceniami, jak przy jednorazowym pominięciu przyjęcia tabletki (patrz punkt 4.2). W przypadku konieczności utrzymania zwykłego schematu przyjmowania tabletek, należy przyjąć dodatkową tabletkę z innego blistra. Jeżeli zaburzenia żołądkowo-jelitowe utrzymują się przez kilka dni lub gdy powracają, należy stosować dodatkowe mechaniczne metody antykoncepcyjne oraz poinformować o tym lekarza.

Opóźnienie wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra produktu leczniczego Astha bez jakiegokolwiek przerwy w stosowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia można opóźnić tak długo, jak życzy sobie pacjentka, ale nie dłużej niż do zakończenia stosowania tabletek z drugiego blistra. Podczas tego okresu mogą występować

nasilone krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Po następnym, zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek, można kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Astha jak zwykle.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Astha wskazany jest tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Astha nie jest wskazany u kobiet po menopauzie.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Astha jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz również punkt 4.3.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Dla produktu leczniczego Astha nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentek z niewydolnością nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność zmiany leczenia w tej grupie pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania 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.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - 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)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne lub przebyte tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie np. przemijający napad niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi

- ciężkie nadciśnienie tętnicze
- ciężka dyslipoproteinemia.
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, jeżeli przebiegało z ciężką hipertrójglicydemią.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Cięża lub podejrzenie ciąży.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Astha z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Astha.

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Astha w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego 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 ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, 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 o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6⁽¹⁾ kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Ograniczone dane epidemiologiczne sugerują, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków

⁽¹⁾ 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.

antykoniecznych zawierających lewonorgestrel.

Powyższa liczba przypadków żylnych 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.

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

Nie rozstrzygnięto, czy pojawienie się tych objawów związane jest ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Czynniki ryzyka żylnych 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 Astha 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 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, 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 zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Astha nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin, może również stanowić czynnik ryzyka żylnych 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 chorobą zakrzepowo-zatorową. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (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 spłylenia 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. „spłylenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu 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 Astha 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 stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

Nowotwory

Rak szyjki macicy

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem HPV. W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększenie ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak badania przesiewowe szyjki macicy oraz zachowania seksualne, w tym stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji.

Rak piersi

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się ryzyko raka piersi (RR=1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w stosunku do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących obecnie lub w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne jest małe w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Rak wątroby

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu łagodnych gruczolaków wątroby u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach ich pęknięcia prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia ostrego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

Badania wykazały zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów wątrobowokomórkowych podczas długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych; jednakże ten rodzaj guza występuje niezwykle rzadko.

Inne zaburzenia

Zapalenie trzustki

Nowotwory złośliwe mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

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

Nadciśnienie tętnicze

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych szczególnie u starszych kobiet oraz podczas przewlekłego stosowania. Badania wykazały, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi zwiększa się wraz z zawartością progestagenu. Zaleca się stosowanie innej metody antykoncepcji, jeśli u pacjentki wystąpiły kiedykolwiek choroby związane z nadciśnieniem tętniczym krwi lub pewne zaburzenia czynności nerek (patrz również punkt 4.3).

Ostuda

Ostuda może wystąpić zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w czasie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy wrodzonej lub nabytej postaci obrzęku naczynioruchowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Cukrzyca

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Inne

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Astha należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest ciężą. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Astha w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Bardziej wyraźną poprawę w zakresie objawów trądziku zazwyczaj obserwuje się dopiero po 3 cyklu.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność antykoncepcyjna produktu leczniczego Astha może ulec zmniejszeniu w przypadku:

- pominięcia dawki (patrz punkt 4.2)
- zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, takich jak: wymioty lub biegunka (patrz punkt 4.2)
- jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Nieregularne krwawienia

U pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano występowanie krwawienia śródcyklicznego lub plamienia, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy stosowania. Dlatego ocena śródcyklicznych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie około trzech miesięcy stosowania produktu leczniczego. W takich przypadkach rodzaj i dawka progestagenu może mieć znaczenie. Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub powracają po uprzednio regularnych cyklach miesięczkowych, należy rozważyć niehormonalne przyczyny oraz, tak jak we wszystkich przypadkach nietypowych krwawień z pochwy, przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych oraz ciąży. Jeśli obie te przyczyny zostaną wykluczone, można ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Astha lub zmienić na inny hormonalny środek antykoncepcyjny. Krwawienia śródcykliczne mogą wskazywać na zmniejszoną skuteczność antykoncepcyjną (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U niektórych pacjentek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia produkt leczniczy Astha nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami z punktu 4.2. lub jeśli krwawienie z odstawienia nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach miesięczkowych, przed dalszym stosowaniem produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Po zaprzestaniu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych może upłynąć trochę czasu, zanim cykle miesięczne wrócą do normy.

Podczas jednoczesnego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) zaleca się zastosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Astha zawiera laktozę jednowodną.

Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi produktów leczniczych przepisywanych do jednoczesnego stosowania.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT

u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego też pacjentki stosujące produkt leczniczy Astha muszą go zastąpić innymi metodami zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestageny lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia tymi produktami leczniczymi. Produkt leczniczy Astha może być ponownie zastosowany po 2 tygodniach od zakończenia leczenia powyższymi produktami leczniczymi.

- Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Astha

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa jeszcze po wykorzystaniu wszystkich tabletek z opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, to od razu, bez żadnej przerwy należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania doustnego środka antykoncepcyjnego.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.:

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV – rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Jednoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu.

W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas leczenia inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Następujące substancje czynne mogą zwiększać osoczowe stężenia hormonów płciowych zawartych w produkcie leczniczym Astha:

- Substancje czynne, które hamują sprzężanie etynyloestradiolu z siarczanami w ścianie przewodu pokarmowego np.: kwas askorbinowy lub paracetamol.

- Atorwastatyna (20% zwiększenie AUC etynyloestradiolu).
- Substancje czynne, hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak: imidazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.
- Oddziaływanie produktu leczniczego Astha na inne produkty lecznicze

Hormony płciowe zawarte w produkcie leczniczym Astha mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych:

- Poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak: diazepam (i niektóre inne benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i glikokortykosteroidy.
- Poprzez indukcję glukuronidacji w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy, np.: klofibratu, paracetamolu, morfiny, lorazepamu (jak również niektórych innych benzodiazepin) oraz lamotryginy.

Według przeprowadzonych badań *in vitro*, dienogest w odpowiednich stężeniach nie hamuje enzymów cytochromu P450, więc nie należy spodziewać się wynikających z tego interakcji z produktami leczniczymi.

Zapotrzebowanie na insulinę lub doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze może ulec zmianie, ze względu na wpływ na tolerancję glukozy.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, wyniki niektórych badań laboratoryjnych mogą ulec zmianie, w tym badań określających czynność wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu krwi, np.: globuliny wiążącej hormony płciowe i frakcje lipidów, lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów, parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Astha jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać jego stosowanie.

Wyniki rozległych badań epidemiologicznych nie wykazały wzrostu ryzyka występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, a większość dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazało działania teratogennego na płód w razie przypadkowego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas wczesnej ciąży. Nie przeprowadzono tego typu badań z produktem leczniczym Astha.

Dostępne dane dotyczące stosowania podczas ciąży środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i dienogest są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące negatywnego wpływu produktu leczniczego Astha na ciążę oraz zdrowie płodu lub noworodka. Brak odpowiednich danych epidemiologicznych na ten temat.

Podczas badań na zwierzętach zaobserwowano działania niepożądane występujące podczas ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Uzyskane w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wyniki pokazują, że nie można wykluczyć niekorzystnego hormonalnego działania substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

stosowanymi podczas ciąży nie dowodzi występowania działań niepożądanych u ludzi.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Astha, należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie należy stosować produktu leczniczego Astha w czasie karmienia piersią, ponieważ może on zmniejszać ilość wytwarzanego mleka i jego skład, a substancje czynne i ich metabolity w małej ilości mogą przenikać do mleka matki. Jeśli to możliwe, należy stosować mechaniczne metody antykoncepcyjne do czasu całkowitego odstawienia niemowlęcia od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego Astha na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane we wskazaniu antykoncepcja doustna

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (N=4942) we wskazaniu antykoncepcja doustna u kobiet, które stosują antykoncepcję doustną podsumowano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dodatkowe działania niepożądane zidentyfikowane zostały tylko podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego, dla których częstość występowania nie została oszacowana, są wymienione w kolumnie częstość "nieznana".

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W przypadku każdej częstości występowania, działania niepożądane są uszeregowane zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Patrz tabela.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie pochwy i (lub) zapalenie pochwy i sromu, kandydoza pochwy lub objawy grzybiczego zakażenia pochwy i sromu	zapalenie jajników i jajowodów, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie sutka, zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze zwane kandydozą, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusowe	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	nasilenie objawów wrodzonej lub nabytej postaci obrzęku naczyńioruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne			wirylicacja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększony apetyt	jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		obniżenie nastroju	depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena, zawroty głowy	udar niedokrwienny, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, dystonia	
Zaburzenia oka			suchość oczu, podrażnienie oczu, oscylopsja, pogorszenie widzenia	nietolerancja soczewek kontaktowych

Zaburzenia ucha i błędnika			nagła utrata słuchu, szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, pogorszenie słuchu	
Zaburzenia serca			zaburzenia sercowo-naczyniowe, tachykardia ¹	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica i (lub) zator tętnicy płucnej, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, dolegliwości ze strony żył, ból żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha ² , nudności, wymioty, biegunka	zapalenie żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, łysienie, wysypka ³ , świąd ⁴	alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry lub egzema, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji lub nasilona pigmentacja, łojotok, łupież, hirsutyzm, zmiany skórne, reakcje skórne, „skórka pomarańczowa” (cellulit), „pajęczki” naczyniowe, naczyniak gwiaździsty	pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból pleców, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi ⁵	nieregularne krwawienia z odstawienia ⁶ , krwawienia śródcykliczne ⁷ , powiększenie piersi ⁸ , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, zmiany w wydzielinie z pochwy, torbiele jajników, ból miednicy	dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków, ból przydatków, torbiele piersi, zmiany włóknisto-torbielowate piersi, ból podczas stosunku płciowego, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia ⁹	ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, zaburzenia grypopodobne, stan zapalny, gorączka, drażliwość	zatrzymanie płynów

Badania diagnostyczne		zmiany masy ciała ¹⁰	zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	
Zaburzenia wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			wystąpienie dodatkowego gruczołu sutkowego	

¹ w tym przyspieszona akcja serca

² w tym ból nadbrzusza i podbrzusza, dolegliwości ze strony brzucha i (lub) wzdęcia

³ w tym wysypka plamista

⁴ w tym świąd całego ciała

⁵ w tym uczucie dyskomfortu piersi i tkliwość piersi

⁶ w tym menorrhagia (miesiączkowanie obfite), skąpe i krótkotrwałe miesiączkowanie, miesiączkowanie sporadyczne oraz brak miesiączki

⁷ w tym krwawienie z pochwy i metrorrhagia (krwawienie maciczne)

⁸ w tym przekrwienie i (lub) obrzęk piersi

⁹ w tym osłabienie i złe samopoczucie

¹⁰ w tym zwiększenie, zmniejszenie i zmiany masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Następujące ciężkie działania niepożądane, obserwowane u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, które zostały omówione w punkcie 4.4:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic
- incydenty naczyniowo-mózgowe
- nadciśnienie tętnicze
- hipertriglicerydemia
- zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na obwodową insulinooporność
- nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe)
- zaburzenia czynności wątroby
- ostuda
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym stosowanie egzogennych estrogenów może spowodować ujawnienie lub nasilenie jego objawów
- wystąpienie lub nasilenie chorób, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie został wyjaśniony: żółtaczką i (lub) świąd związany z cholestazą, powstawanie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy.

Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany. Dodatkowe informacje zostały wymienione w punktach 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) ze złożonymi 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, fax: + 48 22 49-21-309.

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu leczniczego Astha. Objawy przedawkowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obejmują: nudności, wymioty, uczucie napięcia piersi, zawroty głowy, ból brzucha, senność lub znużenie, u dziewcząt i dorosłych kobiet może wystąpić krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone.

Kod ATC: G03AA16

Produkt leczniczy Astha to złożony doustny środek antykoncepcyjny o właściwościach antyandrogennych, zawierający etynyloestradiol (estrogen) i dienogest (progestagen).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Astha polega na złożonej interakcji różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy.

Działanie antyandrogenne skojarzonego stosowania etynyloestradiolu i dienogestu polega między innymi na zmniejszaniu stężenia androgenów w surowicy. Wieloośrodkowe badania produktu leczniczego zawierającego etynyloestradiol i dienogest wykazały znaczące zmniejszenie objawów trądziku o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego oraz zmniejszenie objawów łojotoku.

Poza zapobieganiem ciąży złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują kilka korzystnych właściwości (działania niekorzystne opisano w częściach dotyczących ostrzeżeń i działań niepożądanych), które mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru metody kontroli urodzeń. Cykl staje się bardziej regularny, a krwawienia miesięczne często mają mniejsze nasilenie i są mniej bolesne, co może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedoboru żelaza.

Etynyloestradiol

Etynyloestradiol to silny, aktywny po podaniu doustnym, syntetyczny estrogen. Podobnie jak estradiol pochodzenia naturalnego, etynyloestradiol wpływa pobudzająco na proliferację nabłonków żeńskich narządów rozrodczych. Stymuluje produkcję śluzu szyjkowego, zmniejsza jego lepkość oraz zwiększa lepkość sprężystość. Etynyloestradiol wpływa pobudzająco na rozrost przewodów mlecznych oraz hamuje laktację. Etynyloestradiol stymuluje retencję płynu zewnątrzkomórkowego. Etynyloestradiol wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów, hemostazę, układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz białka wiążące w surowicy.

Dienogest

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, w badaniach *in vitro* wykazuje 10- do 30-krotnie mniejsze powinowactwo do receptora progesteronowego w porównaniu z innymi syntetycznymi progestagenami. Badania *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach pokazały, że wykazuje on znaczne działanie progesteronowe oraz antyandrogenowe. Badania *in vivo* wykazały, że dienogest nie wykazuje znaczącego działania androgenowego, mineralokortykosteroidowego ani glikokortykosteroidowego.

Ustalono, że dawka dienogestu hamująca owulację wynosi 1 mg na dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po przyjęciu produktu leczniczego maksymalne stężenie w surowicy wynosi około 67 pg/ml i osiągane jest w ciągu 1,5 do 4 godzin.

Etynyloestradiol ulega efektowi pierwszego przejścia i jest w znacznym stopniu metabolizowany, w wyniku czego jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w znacznym stopniu (około 98%), ale niespecyficznie, związany z albuminami surowicy i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony steroidowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Względna objętość dystrybucji określona dla etynyloestradiolu wynosi około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzężeniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Jest metabolizowany głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji, ale metabolizm tego związku skutkuje również tworzeniem dużej grupy metabolitów hydroksylowych i metylowych, występujących w postaci wolnej, sprzężonej z glukuronianami i siarczanami. Etynyloestradiol podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach charakteryzujących się okresem półtrwania odpowiednio około 1 godziny i od 10 do 20 godzin.

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6.

Dienogest

Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i praktycznie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu tabletki produktu leczniczego maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy występuje po około 2,5 godziny i wynosi 51 ng/ml. Bezwzględna dostępność biologiczna dienogestu z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

Dystrybucja

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitej ilości produktu leczniczego w surowicy krwi występuje w postaci niezwiązanego steroidu, a 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w drodze hydroksylacji i sprzężania, z ekstensywnym tworzeniem się metabolitów nieaktywnych endokrynologicznie. Te metabolity są szybko usuwane z osocza, a w osoczu ludzkim pozostaje dominująca frakcja niezmienionego dienogestu, dlatego więc

w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych istotnych metabolitów. Całkowity klirens (Cl/F) po jednorazowym podaniu doustnym wynosi 3,6 l/h.

Eliminacja

Stężenie dienogestu w surowicy zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko nieznaczne ilości dienogestu wydalone są w postaci niezmienionej przez nerki. Po przyjęciu doustnym 0,1 mg dienogestu na kilogram masy ciała, stosunek jego wydalania z moczem do wydalania z kałem wynosi 3:2. Około 86% przyjętej dawki ulega wydaleniowi w ciągu 6 dni, z czego większość (42%) z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę, jego stężenie w surowicy zwiększa się 1,5-krotnie, osiągając stan stacjonarny po 4 dobach stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak należy brać pod uwagę, że steroidowe hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 lub 3 blistry po 21 tabletek powlekanych.
Blistry mogą być umieszczone w etui do przechowywania blistrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22825

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015.11.27.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2020.11.20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO