

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### **Tabletki różowe (tabletki zawierające substancje czynne):**

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

Substancja pomocnicza:

Laktoza jednowodna 44 mg

#### **Tabletki białe (tabletki placebo):**

Tabletki nie zawierają substancji czynnych

Substancja pomocnicza:

Laktoza bezwodna 89,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki aktywne: różowe, okrągłe tabletki powlekane.

Tabletki placebo: białe, okrągłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

#### **Jak przyjmować produkt ALTFORALLE**

Tabletki muszą być przyjmowane codziennie mniej więcej o tej samej porze, w razie potrzeby z niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze.

Przyjmowanie tabletek jest ciągłe. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć dzień po ostatniej tabletki z poprzedniego

opakowania. Krwawienie z odstawienia zwykle rozpoczyna się 2. lub 3. dnia po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może nie skończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

### **Jak rozpocząć przyjmowanie produktu ALTFORALLE**

- Jeżeli uprzednio nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu) Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć 1. dnia fizjologicznego cyklu miesięcznego (tj. w pierwszym dniu menstruacji).
- Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (ang. COC combined oral contraceptive), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego (plastra)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu ALTFORALLE w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletką 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 ALTFORALLE w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

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

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu ALTFORALLE 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 będzie potrzebne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.
- Po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży  
Kobiecie należy poradzić aby rozpoczęła przyjmowanie produktu w dniach od 21 do 28 po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu, należy zalecić dodatkowe stosowanie metody barierowej przez pierwsze 7 dni. Jeśli jednak wcześniej doszło już do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania COC należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszej miesiączki.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

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

Tabletki z ostatniego rzędu blistra są tabletkami placebo i mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (rząd 1-3):

Jeżeli opóźnienie w zażyciu którejkolwiek z tabletek czynnych wynosi **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie zmniejsza się. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli opóźnienie w zażyciu którejkolwiek z tabletek czynnych wynosi **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

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

W codziennej praktyce można zatem udzielać następujących zaleceń:

#### • Tydzień 1

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Następnie kontynuuje się przyjmowanie pozostałych tabletek o zwykłej porze. Ponadto należy stosować metodę barierową, np. prezerwatywę, przez kolejne 7 dni. Jeżeli w ciągu minionych 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i im krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem a okresem stosowania tabletek placebo.

#### • Tydzień 2

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Następnie kontynuuje się przyjmowanie pozostałych tabletek o zwykłej porze. Nie ma potrzeby stosowania dodatkowej antykoncepcji, jeśli tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki po raz pierwszy. Jeśli jednak pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy zalecić stosowanie dodatkowego zabezpieczenia przez kolejnych 7 dni, następujących po pominięciu tabletki po raz ostatni.

#### • Tydzień 3

Ryzyko zmniejszenia niezawodności metody jest znaczne ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przyjmowania tabletek placebo.

Można jednak zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej, modyfikując schemat przyjmowania tabletek. Zastosowanie się do jednej z dwu poniższych możliwości wyklucza potrzebę stosowania dodatkowej antykoncepcji, jeśli wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki po raz pierwszy. W przeciwnym wypadku należy zastosować się do opcji pierwszej, a ponadto przez kolejne 7 dni stosować dodatkowe zabezpieczenia.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Następnie kontynuuje się przyjmowanie pozostałych tabletek aktywnych o zwykłej porze aż do wyczerpania tabletek aktywnych. 7 tabletek z ostatniego rzędu (tabletki placebo) należy usunąć. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Jest mało prawdopodobne, aby przed końcem przyjmowania tabletek aktywnych z drugiego blistra wystąpiło krwawienie z odstawienia, może jednak dojść do plamienia lub krwawienia przełomowego w dniach przyjmowania tabletek.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek aktywnych z aktualnie używanego blistra. Następnie należy przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu przez okres do 7 dni z uwzględnieniem liczby dni, w których pominięto tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i nie doszło do krwawienia z odstawienia podczas przyjmowania tabletek placebo, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

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

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub ciężkiej biegunki), wchłanianie może być niepełne i należy zastosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli wymioty wystąpią w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancję czynną należy jak najszybciej przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. W miarę możliwości nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki.

Jeżeli minęło więcej niż 12 godzin, mają zastosowanie zalecenia dotyczące pominiętych tabletek przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać zwykłego schematu przyjmowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego blistra.

#### **Jak opóźnić krwawienie z odstawienia**

Aby opóźnić krwawienie miesięczne, należy przejść do przyjmowania tabletek z kolejnego blistra produktu ALTFORALLE, bez przyjmowania tabletek placebo z aktualnego blistra. Okres przedłużonego przyjmowania tabletek może trwać dowolnie długo, nie dłużej jednak niż do zakończenia tabletek aktywnych z drugiego blistra. W fazie przedłużonego przyjmowania tabletek może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po okresie stosowania tabletek placebo, podejmuje się regularne stosowanie produktu ALTFORALLE.

W celu przesunięcia krwawienia miesięcznego na inny dzień tygodnia niż ten, do którego kobieta przywykła stosując obecny schemat, można zalecić skrócenie nadchodzącego okresu przyjmowania tabletek placebo o tyle dni, ile kobieta uzna za stosowne. Im krótszy okres stosowania tabletek placebo, tym większe ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a w czasie używania następnego blistra dojdzie do krwawienia śródcyklicznego i plamienia (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania CHC złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego ( ang. CHC combined hormonal contraceptive), produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta 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 aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S

- o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
- o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
  - o Tętniczne 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 niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
  - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
  - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
  - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
    - ciężkie nadciśnienie tętnicze
    - ciężka dyslipoproteinemia
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu do normy wskaźników czynności wątroby
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Guzy wątroby obecnie lub w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Rozpoznanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od steroidowych hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Nie zdiagnozowane krwawienie z pochwy.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

##### Ostrzeżenia

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

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 ALTFORALLE.

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

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy ALTFORALLE może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym ALTFORALLE, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko**

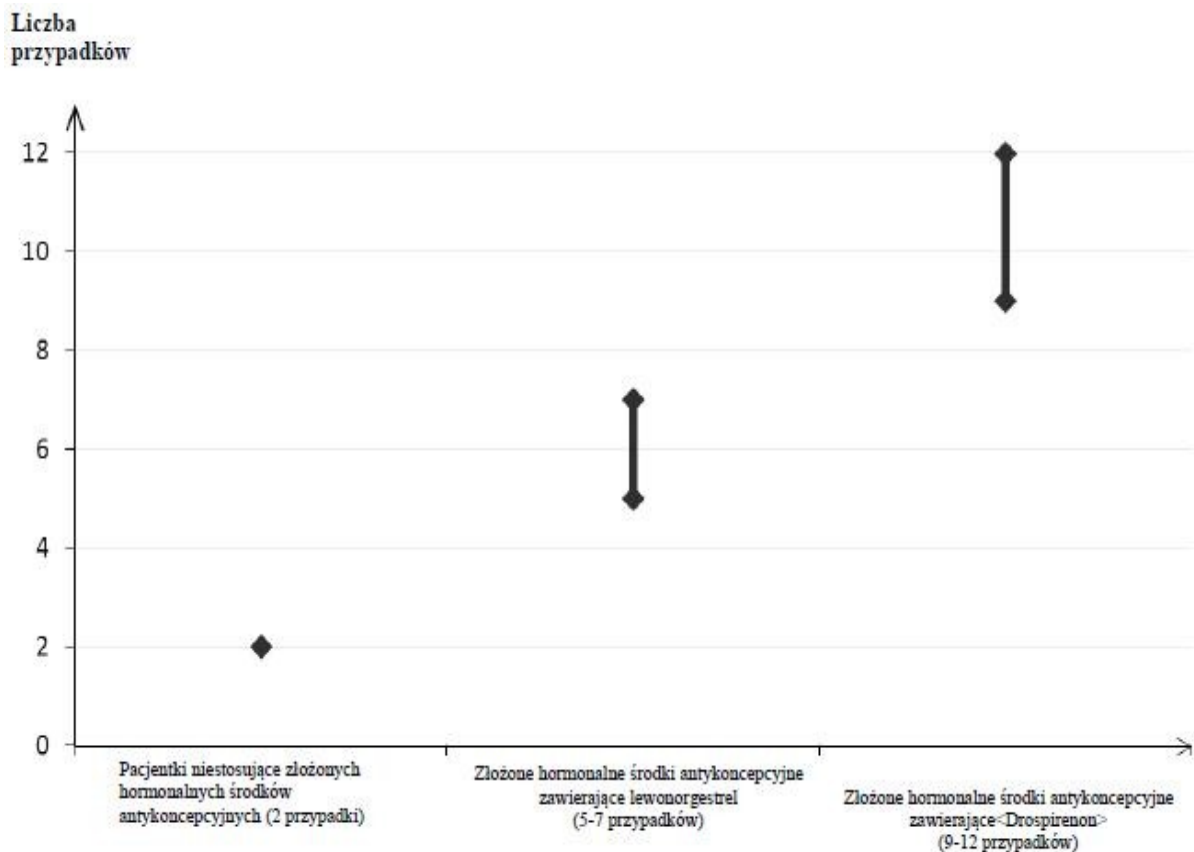
**żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

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 żylnej 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 żylnej 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, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

### Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Stosowanie produktu leczniczego ALTFORALLE 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**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
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, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz  Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróz samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	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 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 ALTFORALLE nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na

rokiem życia).	konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

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

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

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

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

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

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona 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 tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego ALTFORALLE jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrtwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

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

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

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

#### • **Nowotwory**

Niektóre badania epidemiologiczne donoszą o zwiększeniu ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe (> 5 lat) stosujących COC, nadal jednak trwa spór o to, w jakim stopniu to ustalenie jest związane z zakłócającym wpływem zachowań seksualnych oraz z innymi czynnikami, takimi jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych podaje się, że u kobiet aktualnie stosujących COC ryzyko względne rozpoznania raka piersi jest nieco podwyższone (RR = 1,24). To wzmożone ryzyko stopniowo wyrównuje się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania COC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, nadmierna liczba rozpoznań raka piersi u kobiet stosujących COC w chwili obecnej i w niedawnym okresie czasu jest mała w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Badania te nie dostarczyły dowodów na istnienie związku przyczynowego. Przyczyną zaobserwowanego wzorca podwyższonego ryzyka może być wcześniejsze rozpoznanie raka piersi u kobiet stosujących COC, efekty biologiczne COC lub kombinacja tych czynników. Kliniczne zaawansowanie raka piersi u kobiet, które kiedykolwiek stosowały COC, jest mniejsze niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach łagodnych nowotworów wątroby i jeszcze rzadszych przypadkach złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących COC. W odosobnionych przypadkach nowotwory te mogą prowadzić do groźnych dla życia krwawień do jamy brzusznej. Nowotwór wątroby należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym, jeżeli u kobiet stosujących COC wystąpi silny ból nadbrzusza, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej.

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

#### • **Inne stany kliniczne**

Progestagenowy składnik produktu ALTFORALLE jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia poziomu

potasu. Niemniej w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, przyjmujących równolegle leki oszczędzające potas, podczas przyjmowania drospirenonu stężenie potasu w surowicy rosło w małym, choć nieistotnym stopniu. Dlatego też zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy krwi w pierwszym cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek, u których stężenie potasu przed leczeniem znajdowało się z górnym zakresie normy, w szczególności podczas równoległego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz też punkt 4.5.

U kobiet z hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w tym kierunku, podczas stosowania COC może być zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Wprawdzie u wielu kobiet stosujących COC donoszono o niewielkich zwyżkach ciśnienia tętniczego krwi, jednak zwyżki istotne klinicznie należą do rzadkości. Jedynie w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe odstawienie COC. Jeżeli w czasie stosowania COC u kobiet, które chorowały wcześniej na nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone ciśnienie krwi lub istotna zwyżka ciśnienia krwi nie zareagują odpowiednio na leki hipotensyjne, COC muszą być odstawione. Jeśli leczenie hipotensyjne doprowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi, stosowanie COC można wznowić, o ile będzie to uznane za właściwe.

Istnieją doniesienia o występowaniu lub nasilaniu się poniższych stanów zarówno w czasie ciąży, jak podczas stosowania COC, niemniej dowody przemawiające za związkiem ze stosowaniem COC są nierozstrzygające: żółtaczka i (lub) świąd w związku z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; tocień rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; niedosłuch związany z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC do czasu normalizacji wskaźników czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu cholestatycznego, które poprzednio wystąpiły w czasie ciąży lub uprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymaga odstawienia COC.

Chociaż COC mogą mieć wpływ na oporność tkanek obwodowych na insulinę i tolerancję glukozy, nie wskazuje na konieczność zmiany schematu leczenia u kobiet chorych na cukrzycę otrzymujących niewielkie dawki COC (o zawartości < 0,05 mg etynyloestradolu). Jednakże kobiety chore na cukrzycę należy starannie obserwować, zwłaszcza na początku stosowania COC.

Donoszono o nasileniu depresji endogennej, padaczki, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania COC.

Sporadycznie występuje ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety skłonne do występowania ostudy powinny w czasie stosowania COC unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

Jedna różowa tabletkę tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy w każdej tabletkę, natomiast każda biała tabletkę zawiera 89,5 mg laktozy.

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 zastosowania produktu ALTFORALLE należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i przeprowadzić badanie fizykalne, kierując się przeciwwskazaniami (patrz punkt 4.3) i ostrzeżeniami (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego ALTFORALLE 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 kobiecie 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 pacjentkę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność COCs może się zmniejszyć w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszona kontrola cyklu**

Podczas przyjmowania wszelkich COC może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Ocena wszelkich nieregularnych krwawień ma zatem znaczenie wyłącznie po okresie adaptacyjnym wynoszącym około trzech cykli.

Jeżeli nieregularne krwawienia będą się utrzymywać lub występować po uprzednim występowaniu cykli regularnych, należy wziąć pod uwagę przyczyny niehormonalne; wskazane jest wówczas podjęcie stosownych środków diagnostycznych w celu wykluczenia nowotworu złośliwego lub ciąży. Może do nich należeć łożyczekowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli stosowano COC zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, by pacjentka była w ciąży. Jeśli jednak nie przyjmowano COC zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania COC należy wykluczyć ciążę.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Uwaga: w celu rozpoznania możliwych interakcji należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi leków stosowanych jednocześnie.

- Wpływ innych produktów leczniczych na produkt ALTFORALLE

### Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina i ryfampicyna, bosentan i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie także okskarbazepina, topiramata, felbamatu, gryzeofulwina oraz leki ziołowe zawierające

dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)). Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu około 10 dni, ale może następnie utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

#### Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe

Donoszono o nieskuteczności antykoncepcji w czasie stosowania antybiotyków, takich jak ampicylina i tetracykliny. Mechanizm tego działania nie został wyjaśniony.

Kobiety krótkotrwale leczone jakimkolwiek produktem leczniczym z wyżej wymienionych klas lub pojedynczą substancją czynną (lek indukujący enzymy wątrobowe), z wyjątkiem ryfampicyny, powinny przez pewien czas, tzn. w okresie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego i przez 7 dni po jego odstawieniu, stosować oprócz COC metodę barierową.

U kobiet przyjmujących ryfampicynę, metodę barierową należy stosować oprócz COC w okresie podawania ryfampicyny i przez 28 dni po jej odstawieniu.

U kobiet długotrwale leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe zalecane jest stosowanie innej skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji.

Kobiety przyjmujące antybiotyki (z wyjątkiem ryfampicyny, patrz powyżej) powinny stosować dodatkowo metodę mechaniczną do 7 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania aktywnych tabletek COC z aktualnego blistera, tabletki placebo należy wyrzucić i od razu rozpocząć następne opakowanie COC.

Główne metabolity drospirenonu w osoczu ludzi powstają bez udziału układu cytochromu P450. Dlatego też jest mało prawdopodobne, aby inhibitory tego układu enzymatycznego miały wpływ na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu ALTFORALLE na inne produkty lecznicze  
Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. W związku z tym ich stężenie w osoczu i tkankach może się zwiększyć (np. cyklosporyna) lub zmniejszyć (np. lamotrygina).

Opierając się na badaniach nad działaniem hamującym *in vitro* i badaniach nad interakcją *in vivo* u kobiet-ochotniczek z zastosowaniem omeprazolu, symwastatyny i midazolamu jako substratów markerowych, interakcja drospirenonu w dawkach 3 mg z metabolizmem innych substancji czynnych jest mało prawdopodobna.

- Inne interakcje

U pacjentów bez niewydolności nerek nie wykazano wpływu równoczesnego stosowania drospirenonu i inhibitorów ACE lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych na stężenie potasu w surowicy krwi. Nie prowadzono jednak badań nad równoczesnym stosowaniem produktu ALTFORALLE z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W tym przypadku stężenie potasu w surowicy należy zbadać w pierwszym cyklu leczenia. Patrz też punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych prób laboratoryjnych, w tym biochemicznych parametrów czynności wątroby, gruczołu tarczowego, nadnerczy i nerek, poziomu białek (transportowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje

lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrylizy. Zmiany zwykle utrzymują się w zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon powoduje wzrost aktywności reninowej osocza i poziomu aldosteronu w osoczu wskutek posiadanej niewielkiej aktywności przeciemineralokortykosteroidowej.

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

##### Ciąża

Produkt ALTFORALLE nie jest wskazany w czasie ciąży.

Jeżeli podczas stosowania produktu ALTFORALLE kobieta zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie odstawić preparat. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które stosowały COC przed ciążą ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego przyjęcia COC w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane w czasie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Opierając się na tych danych uzyskanych w badaniach nad zwierzętami, nie można wykluczyć działań niepożądanych związanych z hormonalnym działaniem substancji czynnych. Jednakże ogólne doświadczenie w stosowaniu COC w czasie ciąży nie wykazało dowodów występowania rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu ALTFORALLE podczas ciąży są zbyt ograniczone, by pozwoliły na wyciągnięcie wniosków co do negatywnych działań produktu ALTFORALLE na przebieg ciąży i stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych.

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

##### Karmienie piersią

COC mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać stosowania COC, dopóki kobieta karmiąca nie odstawi całkowicie dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielac się z mlekiem kobiet stosujących COC. Te ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących COC nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania ALTFORALLE zgłaszano następujące reakcje niepożądane:

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – ang.: MedDRA System Organ Class).

Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często ( $\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do <1/100)	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza Opryszczka jamy ustnej	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja uczuleniowa	Astma
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Parestezje Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia ucha i błędnika			Pogorszenie słuchu
Zaburzenia oka		Zaburzenia oczu	
Zaburzenia serca		Dodatkowe skurcze serca Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Migrena Żylaki	Żyłna lub tętnicza choroba zaakrzepowozatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności Wymioty Zapalenie błony śluzowej żołądka Biegunka Zaparcia Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Egzema	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy

		Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok Zaburzenia skóry	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle pleców Bóle kończyn Skurcze mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zapalenie pęcherza	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Ból piersi Powiększenie piersi Tkliwość piersi Bolesne miesiączkowanie Krwotok miesiączkowy	Nowotwór piersi Zmiany włóknisto-torbielowate piersi Mlekoktok Torbiele jajników Uderzenia gorąca Zaburzenia miesiączkowania Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Wydzielina z pochwy Zaburzenia sromu i pochwy Suchość pochwy Ból w obrębie miednicy Podejrzany wynik rozmazu w klasyfikacji Papanicolaou Zmniejszenie libido	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęk Astenia Ból Nadmierne pragnienie Wzmożone pocenie	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

Do opisanego niektórych reakcji, ich synonimów i powiązanych z nimi zaburzeń, zastosowano najwłaściwsze określenia z klasyfikacji MedDRA.

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.

U kobiet stosujących COC zgłoszono następujące ciężkie zdarzenia niepożądane, które omówiono w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”

- Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Nowotwory wątroby;
- Występowanie lub nasilenie się stanów, których związek ze stosowaniem COC nie jest jednoznaczny: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, gruczolistość, mięśniak macicy, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną;
- Ostuda;
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC aż do normalizacji wskaźników czynności wątroby.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Częstość rozpoznawania raka piersi jest w bardzo niewielkim stopniu zwiększona w grupie kobiet stosujących COC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, ta nadwyżka jest niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Związek przyczynowy tego zjawiska ze stosowaniem COC jest nieznan. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.

#### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas brak doświadczenia odnośnie przedawkowania produktu ALTFORALLE. Na podstawie ogólnego doświadczenia ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, możliwe jest wystąpienie następujących objawów: nudności, wymioty oraz, u młodszych dziewcząt, niewielkie krwawienie z pochwy. Nie ma antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): progestageny i estrogeny, dawki stałe. Kod ATC: G03AA12  
Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,11 (górny dwustronny przedział ufności: 95%: 0,60)  
Ogólny wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,31 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,91).

Podstawą działania antykoncepcyjnego produktu ALTFORALLE jest interakcja różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się hamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt ALTFORALLE jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen: drospirenon. W dawkach leczniczych drospirenon posiada także właściwości przeciwandrogenne i w niewielkim zakresie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie posiada aktywności estrogennej, glikokortykosteroidowej ani przeciwiglikokortykosteroidowej. Wskutek tego drospirenon ma bardzo podobny profil farmakologiczny do naturalnego hormonu – progesteronu.

Badania kliniczne wskazują na to, że słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe produktu ALTFORALLE skutkują niewielkim działaniem przeciwmineralokortykosteroidowym produktu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Drospirenon

#### Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy krwi, wynoszące około 38 ng/ml, osiągane jest po około 1- 2 godzinach od jednorazowego przyjęcia dawki. Dostępność biologiczna wynosi 76-85%.

Równoczesne spożycie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność drospirenonu.

#### Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy krwi zmniejsza się, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 31 godzin.

Drospirenon jest związany z albuminami surowicy; nie łączy się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani globuliną wiążącą kortykoidy (CBG). Jedynie 3-5% całkowitego stężenia substancji czynnej stanowi wolna postać steroidu. Zwiększenie SHBG wywołane przez etynyloestradiol nie ma wpływu na wiązanie drospirenonu przez białka surowicy krwi. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Metabolizm

Po podaniu doustnym drospirenon jest w dużym stopniu metabolizowany. Głównymi metabolitami w osoczu są pochodna kwasowa drospirenonu, powstała wskutek przerwania pierścienia laktonowego, oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; obydwie postacie powstają bez udziału układu cytochromu P450. W mniejszym stopniu drospirenon jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4; w badaniach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania tego enzymu, a także cytochromu P450 1A1, cytochromu P450 2C9 i cytochromu P450 2C19.

#### Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy krwi wynosi  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon w postaci niezmienionej jest wydalany jedynie w ilościach śladowych. Metabolity drospirenonu są wydalone z kałem i moczem, a wskaźnik wydalania wynosi około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

#### Warunki stanu stacjonarnego

W cyklu leczenia maksymalne stężenie stacjonarne drospirenonu w surowicy krwi, wynoszące około 70 ng/ml, jest osiągane po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy krwi powiększa się o czynnik około 3 ze względu na stosunek okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i długości przerwy w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

*Wpływ zaburzeń czynności nerek*

Stacjonarne stężenie drospirenonu u kobiet z lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny, CLcr, wynoszący 50-80 ml/min) było porównywalne ze stężeniem stwierdzanym u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu było średnio o 37% wyższe u kobiet z średnim zaburzeniem czynności nerek (CLcr: 30-50 ml/min) w porównaniu z kobietami o prawidłowej czynności nerek. Ponadto leczenie drospirenonem było dobrze tolerowane przez kobiety z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Leczenie drospirenonem nie wywierało żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy krwi.

#### *Wpływ zaburzeń czynności wątroby*

W badaniu nad dawką pojedynczą klirens po podaniu doustnym (CL/F) u ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby był o około 50% mniejszy niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. Zaobserwowany spadek wydalania drospirenonu u ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie przekładał się na zauważalną różnicę w stężeniu potasu w surowicy. Zwiększenia poziomu potasu w surowicy powyżej górnej granicy normy nie obserwowano nawet w cukrzycy i podczas równoczesnego podawania spironolaktonu (w obecności dwóch czynników usposabiających do hiperkaliemii). Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (w klasie B wg Childa-Pugha).

#### *Grupy etniczne*

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce drospirenonu lub etynyloestradolu pomiędzy kobietami pochodzenia japońskiego a kobietami rasy kaukaskiej.

### **Etynyloestradol**

#### Wchłanianie

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 etynyloestradolu u około 25% badanych osób, podczas gdy u pozostałych osób nie obserwowano żadnych zmian.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradol 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 etynyloestradolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja Etynyloestradol nie jest w istotnym stopniu wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dnia.

#### Warunki stanu stacjonarnego

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U zwierząt laboratoryjnych, działania drospirenonu i etynyloestradiolu ograniczały się do tych, które miały związek ze znanym działaniem farmakologicznym. W szczególności, badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję wykazały działania toksyczne dotyczące zarodka i płodu u zwierząt, uznawane za swoiste gatunkowo. Przy ekspozycji na drospirenon większej niż u kobiet stosujących produkt ALTFORALLE obserwowano wpływ na różnicowanie się płci u płodów szczurów, lecz nie małp.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Tabletki różowe (tabletki zawierające substancje czynne):**

##### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Powidon  
Kroskarmeloza sodowa  
Polisorbat 80  
Magnezu stearynian

##### **Otoczka tabletki:**

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek brunatny (E 172)

#### **Tabletki placebo (białe)**

##### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza bezwodna  
Powidon K 30  
Magnezu stearynian.

##### **Otoczka tabletki:**

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 21469

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

16.09.2013

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