

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALTFORALLE, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki żółte (tabletki zawierające substancje czynne):

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg drospirenonu i 0,03 mg etynyloestradiolu

Substancja pomocnicza:

Laktoza jednowodna 62 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: żółte, 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej 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 stosować ALTFORALLE

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

Przez 28 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie 2. lub 3. dnia po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może nie zakończyć 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 przyjmowania produktu w dniach od 21 do 28 po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu, należy zalecić dodatkowe stosowanie metody barierowej przez pierwsze 7 dni. Jeśli jednak 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 przyjęciu 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 powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu 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 przyjmowania 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.

Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. 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 z dwóch, 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 o zwykłej porze aż do wyczerpania tabletek aktywnych. Siedem tabletek z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) należy wyrzucić. 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 wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne w dniach przyjmowania tabletek.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania aktywnych tabletek z aktualnie używanego blistra. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu opakowania przez okres do 7 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić 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. W razie wystąpienia wymiotów 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 bieżącego opakowania. Okres przedłużonego przyjmowania tabletek może trwać dowolnie długo, nie dłużej jednak niż do zakończenia tabletek z drugiego blistra. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu ALTFORALLE należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będzie występowało krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (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 żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).

o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S

o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)

o Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia

- 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 któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego ALTFORALLE.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym [nazwa produktu], 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.

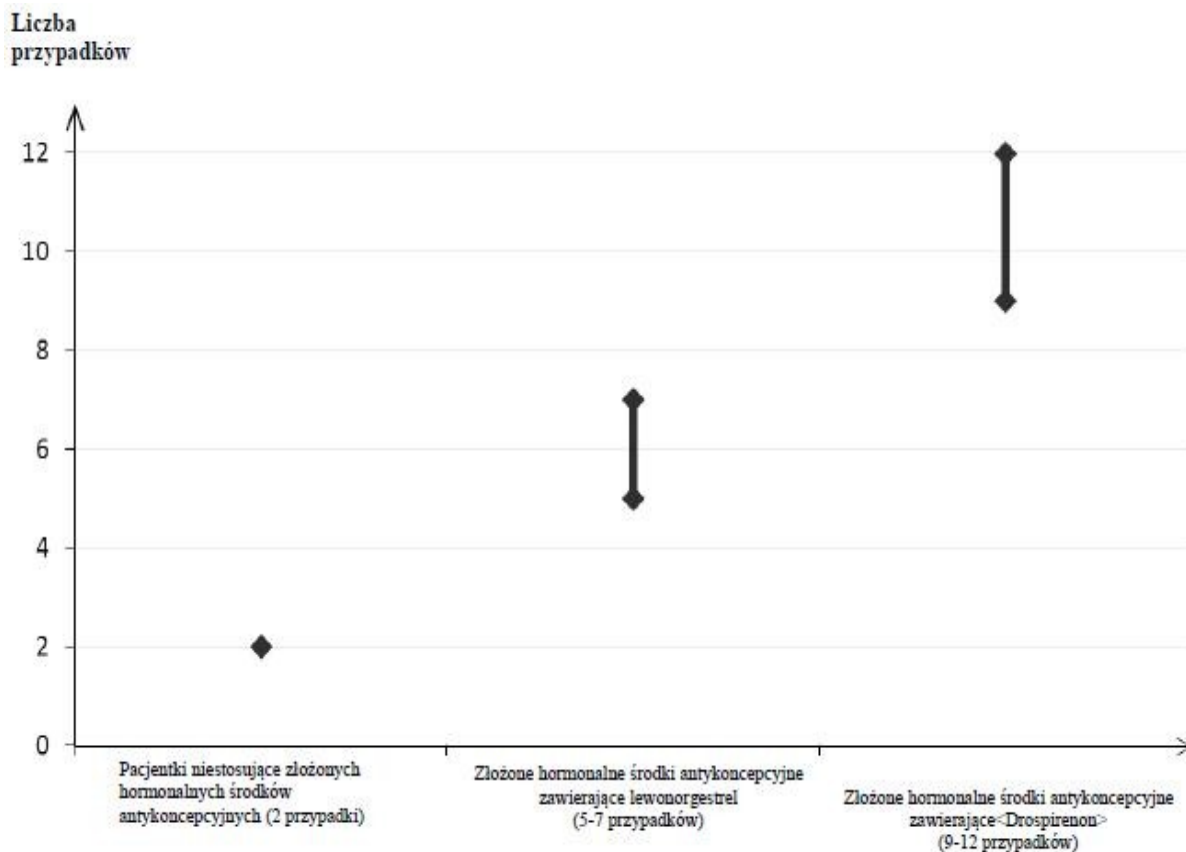
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków 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



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

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

~~Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że ryzyko ŻChZZ w przypadku COC zawierających drospirenon jest większe niż w przypadku COC zawierających lewonorgestrel (tak zwane środki drugiej generacji) oraz może być podobne do ryzyka w przypadku COC zawierających dezogestrel i gestoden (tak zwane środki trzeciej generacji).~~

~~Badania epidemiologiczne wskazują również na związek pomiędzy stosowaniem COC a zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienia).~~

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

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Stosowanie produktu leczniczego 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

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, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznowianie 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 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 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 powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

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

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

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

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

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

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

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

Jeżeli zamknięcie 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 ALTFORALLE 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 zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;

- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

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

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

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

Ze względu na teratogenność leków z grupy przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny) należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej, alternatywnej metody antykoncepcji.

Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne donoszą o zwiększeniu ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (> 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 etynyloestradiolu) 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 hipertrójglicerydemią 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 naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

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 etynyloestradiolu). Jednakże kobiety chore na cukrzycę należy starannie obserwować, zwłaszcza na początku stosowania COC.

Donoszono o nasileniu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-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 żółta tabletkę tego produktu leczniczego zawiera 62 mg laktozy w każdej tabletkę, natomiast jedna 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 stosowania 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 [nazwa produktu] 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 łyżeczkowanie 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
Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą doprowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

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, felbamat, 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.

Postępowanie

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 badań laboratoryjnych, w tym na biochemiczne parametry czynności wątroby, gruczołu tarczowego, nadnerczy i nerek, stężenia białek (transportowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcje lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zwykle utrzymują się w zakresie norm laboratoryjnych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia 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 teratogenne 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 żylnej 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 wydzielać 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:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często	Niezbyt często	Rzadko
	$\geq 1/100$	$< 1/100$ do $\geq 1/1\ 000$	$< 1/1\ 000$
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Astma
Zaburzenia psychiczne	Depresyjny nastrój		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Żylna lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Wyprysk Świąd Łysienie	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania Krwawienia śródcykliczne Tkliwość piersi Upławy Kandydoza pochwy	Powiększenie piersi Zmiany libido Zapalenie pochwy	Wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zatrzymanie płynów 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 niedokrwinnego, 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”

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Nowotwory wątroby;
- Występowanie lub nasilanie się stanów, których związek ze stosowaniem COC nie jest jednoznaczny: Choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, gruczolistość, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- 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 wywołać lub nasilić 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 nieznany. 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

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: 0,09 (górny dwustronny przedział ufności: 95%: 0,32)
Ogólny wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,57 (górny dwustronny przedział ufności 95%: 0,90).

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 przeciwglikokortykosteroidowej. 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 wydalane 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.

Stany stacjonarne

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 etynyloestradiolu pomiędzy kobietami pochodzenia japońskiego a kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie wchłania się szybko i całkowicie.

Po podaniu dawki 30 µg, maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 100 pg/ml, osiągane jest 1-2 godziny po przyjęciu produktu. Etynyloestradiol w dużym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia, który cechuje duża zmienność osobnicza. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg; substancja wiąże się z białkami osocza w około 98%. Etynyloestradiol pobudza syntezę SHBG w wątrobie. Podczas leczenia dawką 30 µg etynyloestradiolu stężenie SHBG w osoczu rośnie od 70 do około 350 nmol/l.

Etynyloestradiol w niewielkich ilościach (0,02% dawki) przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Etynyloestradiol jest całkowicie metabolizowany (metaboliczny klirens osoczowy 5 ml/min/kg).

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest w istotnym stopniu wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dnia. Okres półtrwania wynosi 20 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Stany stacjonarne osiągane są w drugiej połowie cyklu leczenia; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem około 1,4-2,1.

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 żółte (tabletki zawierające substancje czynne):

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana

Krospowidon,

Powidon K 30

Polisorbat 80

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (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

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 21470

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

25.09.2014