
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orlifique, 0,10 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki różowe (tabletki z substancjami czynnymi):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,10 mg lewonorgestrelu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 89,38 mg laktozy i soję.

Otoczka tabletki zawiera lak czerwieni Allura (E129), lak indygotyny (E132) i lecytynę sojową.

Białe tabletki (tabletki placebo):

Tabletki nie zawiera substancji czynnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 89,50 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki z substancjami czynnymi: różowe, okrągłe tabletki o średnicy 5,7 mm.

Tabletki placebo: białe, okrągłe tabletki o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak przyjmować Orlifique

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, zgodnie z kierunkiem podanym na blistrze, w razie konieczności popijając niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek jest ciągłe. Należy przyjmować codziennie jedną tabletkę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj rozpoczyna się drugiego lub trzeciego dnia od rozpoczęcia przyjmowania tabletek placebo i może nie skończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie Orlifique

Jeżeli nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu miesięczkowego (czyli pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny (ang. *Combined Oral Contraceptive* - COC), system terapeutyczny dopochwowy, plaster transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Orlicque najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne uprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w następnym dniu po zakończeniu zwykłej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania wcześniej systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego najlepiej rozpocząć w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w dniu, na który przypadająoby ich ponowne zaaplikowanie.

Zmiana z metody zawierającej wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant) lub domacicznego systemu terapeutycznego uwalniającego progestagen (ang. *Intrauterine System* - IUS)

Kobieta może dowolnego dnia przejść ze stosowania minitabletek na stosowanie produktu leczniczego Orlicque (z implantu lub systemu wewnątrzmacicznego w dniu ich usunięcia, z produktu leczniczego podawanego w postaci iniekcji - w dniu przypadającym na kolejne podanie), jednak we wszystkich przypadkach przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek powinno się zalecać stosowanie dodatkowej antykoncepcyjnej metody mechanicznej.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku stosowanie innych metod antykoncepcyjnych nie jest potrzebne.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Stosowanie tabletek należy rozpocząć w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak kobieta odbyła już stosunek płciowy, to przed rozpoczęciem stosowania złożonego, doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę albo poczekać do momentu wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Tabletki z ostatniego rzędu blistra to tabletki placebo (7 tabletek). W związku z tym pominięcie jednej z nich nie wpłynie na skuteczność produktu leczniczego Orlicque. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą tylko pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (pierwsze 21 tabletek w blistrze):

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki **nie przekroczy 12 godzin**, stopień ochrony przed ciążą pozostanie niezmienny. Kobieta powinna wtedy przyjąć tabletkę możliwie jak najszybciej, a kolejne dawki powinna przyjąć o zwykłej porze.

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki **przekroczy 12 godzin**, stopień ochrony przed ciążą może się zmniejszyć. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek należy stosować następujące dwie podstawowe zasady:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik wymaga nieprzerwanego przyjmowania tabletek przez 7 dni.

W związku z powyższym należy zalecić następujące postępowanie:

Dzień 1-7

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować

przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. Ponadto, przez następne 7 dni należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywa. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto oraz im mniej czasu pozostało do rozpoczęcia okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Dzień 8-14

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. O ile pacjentka przyjmowała prawidłowo tabletki w ciągu 7 dni poprzedzających pierwsze pominięcie przyjęcia tabletki, nie ma konieczności stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeśli pacjentka pominęła przyjęcie więcej niż jednej tabletki, należy zalecić jej stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni.

Dzień 15-21

Ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej jest nieuniknione z powodu zbliżającego się okresu stosowania tabletek placebo. Jednakże zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej można zapobiec dostosowując schemat przyjmowania tabletek.

Stosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że nie ma potrzeby stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku, należy poinformować kobietę, że powinna postępować według pierwszej z dwóch opcji oraz stosować dodatkowe środki ostrożności przez kolejne 7 dni.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze aż do wykorzystania tabletek z substancjami czynnymi. Siedem tabletek placebo z ostatniego rzędu należy pominąć. Kolejne opakowanie należy rozpocząć od razu. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, ale może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne w czasie przyjmowania tabletek.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania i zalecić stosowanie tabletek placebo przez 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie zalecić rozpoczęcie nowego opakowania.

Jeśli pacjentka pominęła kilka tabletek, a podczas stosowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkiego zaburzenia żołądkowo-jelitowego, wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Jeżeli wymioty lub ciężka biegunka wystąpiły w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki z substancjami czynnymi, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawki podane w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) tabletkę (tabletki) z innego opakowania.

W przypadku utrzymujących się lub nawracających zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy zastosować dodatkowe środki antykoncepcyjne i poinformować o tym lekarza.

Jak przesunąć lub opóźnić krwawienie

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, pacjentka powinna rozpocząć nowe opakowanie produktu leczniczego Orlicque pomijając tabletki placebo z obecnie stosowanego opakowania. Wystąpienie

krwawienia można opóźnić o dowolny czas, ale nie dłużej niż do momentu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Orlifique należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Jeśli pacjentka chce przesunąć dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie zbliżającego się okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni.

Im krótszy okres przerwy, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i że wystąpi krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Orlifique jest wskazany tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Orlifique nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Orlifique jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkt „Przeciwwskazania”.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Orlifique nie był badany u pacjentek z niewydolnością nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność modyfikacji dawkowania w tej populacji pacjentek.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. *Combined hormonal contraceptives*, CHCs) nie należy stosować w przypadku występowania jakiegokolwiek z następujących chorób. Jeżeli którakolwiek z chorób wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

- Występowanie lub ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE)
 - 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).
 - 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.
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Duże ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
 - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, przebyta tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa).

- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne występujące w przeszłości (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. *transient ischaemic attack*, TIA).
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi występująca w przeszłości.
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od steroidów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy.
- Potwierdzona ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Nadwrażliwość na substancje czynne, soję, barwniki azowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Orlifique jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeżeli występują jakiegokolwiek objawy lub czynniki ryzyka wymienione poniżej, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Orlifique.

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

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Badania epidemiologiczne sugerują związek między stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem chorób zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych tętnic i żył, takich jak zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i incydenty naczyniowo-mózgowe. Te zdarzenia występują rzadko.

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Decyzja o zastosowaniu produktu Orlifique powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Orlifique, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, oraz że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

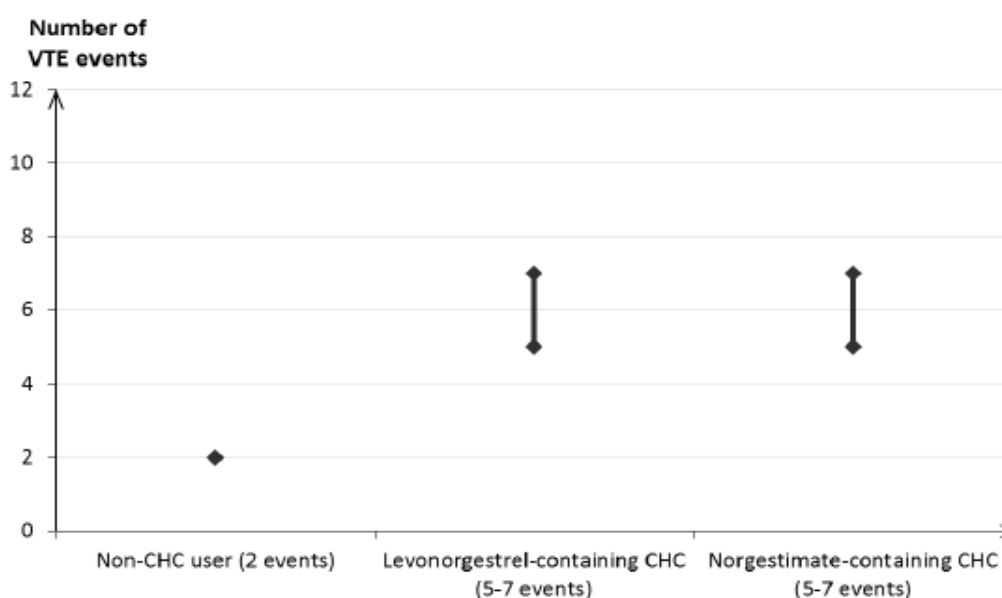
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

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

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



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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

¹ Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu terapeutycznego 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 Orlifiquie 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 Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

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

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym (informacje na temat „Wpływ na płodność, ciążę i laktację” – 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 mogą obejmować:

- jednostronny 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 (ATE)

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Orlicque 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.

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 i 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 incydentu 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 sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwinnym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

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

- ból, dyskomfort, uczucie nacisku, ciężkości, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- dyskomfort promieniujący 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.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Możliwość zwiększonego synergistycznego ryzyka zakrzepicy należy wziąć pod uwagę u kobiet, u których występuje połączenie czynników ryzyka lub które mają większe nasilenie pojedynczego czynnika ryzyka. To zwiększone ryzyko może być większe niż zwykle skumulowane ryzyko

czynników. Nie należy przepisywać COC w przypadku negatywnej oceny ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.3).

Biochemiczne czynniki, które mogą wskazywać na dziedziczną lub nabytą predyspozycję do żyłnej lub tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, obejmują oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).

Rozważając stosunek ryzyka do korzyści, lekarz powinien wziąć pod uwagę, że odpowiednie leczenie choroby może zmniejszyć ryzyko zakrzepicy oraz że ryzyko związane z ciążą jest większe niż ryzyko związane z małymi dawkami COC (<0,05 mg etynyloestradiolu).

Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wskazały, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, jednak nadal nie osiągnięto konsensusu, w jakim stopniu ma to związek ze skutkami zachowań seksualnych i innych czynników, takich jak ludzki wirus brodawczaka (HPV).

Metaanaliza danych z 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet, które obecnie przyjmują złożone, doustne środki antykoncepcyjne występuje nieco większe ryzyko względne (RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. To podwyższone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zakończeniu stosowania złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów dotyczących związków przyczynowych.

Zaobserwowany schemat zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami tych produktów bądź połączeniem obu tych czynników. Nowotwory piersi rozpoznawane u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne były raczej mniej zaawansowane klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę guz wątroby.

Inne stany

Pacjentki z hipertriglicydemią lub takimi zaburzeniami w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano niewielki wzrost ciśnienia tętniczego, jednak tylko w nielicznych przypadkach stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego, który byłby klinicznie istotny. Wyłącznie w tych nielicznych przypadkach natychmiastowe odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest uzasadnione. Jeżeli w trakcie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczny wzrost ciśnienia tętniczego nie odpowiadają na odpowiednie leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

W uzasadnionych przypadkach, jeśli podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego wartość ciśnienia tętniczego krwi została unormowana, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zarówno w okresie ciąży jak i stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie następujących schorzeń, jednak nie potwierdzono ich związku

ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczki i (lub) świądu związanego z występowaniem cholestazy, kamieni żółciowych, porfirii, tocznia rumieniowatego układuowego, zespołu hemolityczno-mocznicowego, płasawicy Sydenhama, opryszczki ciężarnych, otosklerozy związanej z utratą słuchu, depresji.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które po raz pierwszy występowały podczas ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych wymaga odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz tolerancję glukozy, brak dowodów na konieczność zmiany schematu leczenia cukrzycy u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małe dawki substancji czynnych (<0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże kobiety z cukrzycą należy dokładnie monitorować, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia okrężnicy. Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Substancje pomocnicze

Orlifique zawiera soję.

Orlifique zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Orlifique zawiera barwniki azowe - lak czerwieni Allura (E129) oraz lak z indygotyną (E132), które mogą powodować reakcje alergiczne.

Badania i konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania produktu leczniczego Orlifique należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego oraz przeprowadzić badanie lekarskie, mając na uwadze przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4).

Należy zwrócić uwagę kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żyłnej i tętniczej, w tym na informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Orlifique na tle innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, informacje dotyczące objawów żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, informacje dotyczące znanych czynników ryzyka i sposobu postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również poinformować pacjentkę o konieczności dokładnego zapoznania się z treścią ulotki i zastosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań należy dobrać indywidualnie dla każdej kobiety oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Należy poinformować pacjentkę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletki z substancjami czynnymi (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2) lub równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być wiarygodna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzech cykli.

W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niehormonalne oraz wykonać odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia zmian nowotworowych lub ciąży. Mogą one obejmować łyżeczowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w okresie przyjmowania tabletek placebo. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny był stosowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jednakże, jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był stosowany zgodnie z zaleceniami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie z odstawienia nie wystąpiło dwukrotnie, należy wykluczyć ciążę przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Orilifque

Mogą wystąpić interakcje z innymi produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może powodować krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność antykoncepcji.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne powinny stosować tymczasowo mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania doustnego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długoterminowe

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

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

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

barbiturany, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina, efawirenz) i prawdopodobnie także felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata oraz leki ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens doustnych środków antykoncepcyjnych:

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

W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

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

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymu pozostaje nieznane.

Jednoczesne stosowanie silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. itraconazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grejpfrutowy może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenonu (3 mg na dobę) i etynyloestradolu (0,02 mg na dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4 - ketokonazolu przez 10 dni spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradolu odpowiednio 2,7- i 1,4-krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg na dobę, podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradolu w osoczu od 1,4- do 1,6-krotnie.

Troleandomycyna może zwiększać ryzyko wewnątrzwątrobowej cholestazy podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Wpływ produktu Orlique na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych.

W związku z tym stężenia w osoczu i tkankach mogą zarówno zwiększać się (np. cyklosporyna), jak i zmniejszać się (np. lamotrygina).

In vitro, etynyloestradol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. W badaniach klinicznych, podawanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zawierających etynyloestradol albo nie powodowało lub powodowało jedynie niewielkie zwiększenie stężenia substratów CYP3A4 (np. midazolam), podczas gdy stężenia substratów CYP1A2 może ulec niewielkiemu zwiększeniu (np. teofilina) lub umiarkowanemu (np. melatonina i tyzanidyna).

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych produktami zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Orlifiquę muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie produktu leczniczego Orlifiquę można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą opisanych wcześniej połączeń.

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek osocza (nośnikowych) w osoczu krwi, np. kortykosteroidy wiążące globuliny oraz frakcje lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrylizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Orlifiquę nie jest wskazany w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu leczniczego Orlifiquę, należy przerwać jego stosowanie.

Należy jednak zaznaczyć, że większość badań epidemiologicznych nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani jakiegokolwiek działania teratogennego po niezamierzonym przyjmowaniu tabletek antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży. Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Orlifiquę należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość kobiecego mleka oraz zmieniać jego skład. Dlatego zazwyczaj nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie zaobserwowano wpływu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: nudności, ból brzucha, zwiększenie masy ciała, ból głowy, depresyjny nastrój, zmienny nastrój, ból piersi, wrażliwość piersi. Działania te występują u $\geq 1\%$ pacjentek.

Ciężkim działaniem niepożądanym jest żylna lub tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane, które były zgłaszane podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, dla których nie potwierdzono ani nie zaprzeczono związku*:

Układy i narządy	Często ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do < $1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < $1/1\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	nasilenie objawów wrodzonego lub nabytego obrzęku naczyń naczynioruchowego
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów w organizmie		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena		
Zaburzenia psychiczne	depresyjny nastrój, zmienny nastrój	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	wrażliwość piersi, ból piersi	przerost piersi	wydzielina z piersi, upławy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia naczyniowe			tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**	

* Podano najbardziej odpowiedni termin MedDRA (wersja 12.0) opisujący określone działanie niepożądane. Nie wymieniono synonimów lub stanów pokrewnych, ale należy je również wziąć pod uwagę.

** Częstość oszacowana na podstawie badań epidemiologicznych w grupie pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

„Żyłne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe” obejmują następujące stany medyczne: zakrzepica obwodowych żył głębokich, zakrzepica i zatorowość płucna, zakrzepica, zator i zawał, zawał mięśnia sercowego, zawał mózgu i udar niedokrwiotoczny.

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.

Poniżej przedstawiono bardzo rzadkie działania niepożądane lub działania, których objawy wystąpiły z opóźnieniem, które uważa się za związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkty „Przeciwwskazania”, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Nowotwory

- Częstość przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba rozpoznaj jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznany.
 - Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe)
- Więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4.

Inne stany

- Kobiety z hipertriglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Naciskiwanie.
- Wystąpienie lub pogorszenie stanów, dla których związek przyczynowo-skutkowy związany ze stosowaniem doustnej antykoncepcji nie został potwierdzony: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, tworzenie kamieni żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na obwodową insulinooporność.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda.

Interakcje

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi (induktorami enzymatycznymi) mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących poważnych skutków przedawkowania. Objawy, które mogą wystąpić to: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt, krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy.

Nie ma swoistego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i środki wpływające na czynność układu płciowego; progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA07

Skuteczność antykoncepcyjna złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest oparta na wzajemnym współdziałaniu różnych czynników. Najważniejsze wśród tych czynników to hamowanie owulacji oraz zmiany w śluzie szyjki macicy.

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne przyjmowane zgodnie z zaleceniami mają współczynnik zawodności około 1% na rok. Ten współczynnik może być większy w przypadku pominięcia tabletki lub przyjmowania tabletek w sposób nieprawidłowy.

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem 2498 kobiet w wieku od 18 do 40 lat. Całkowity wskaźnik Pearl obliczony w tych badaniach wynosił 0,69 (95% przedział ufności 0,3-1,36) na podstawie 15 026 cykli leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy, około 50 pg/ml, jest osiągane w ciągu 1-2 godzin. W trakcie wchłaniania i w wyniku efektu pierwszego przejścia w wątrobie etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany, wskutek czego średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45% z dużą zmiennością osobniczą - około 20-65%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest silnie, ale niespecyficznie wiązany z albuminami surowicy (około 98%) oraz pobudza zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Opisywano pozorną objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynoszącą około 2,8-8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przemianie przedukładowej zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację pierścienia aromatycznego, poza tym powstaje również wiele różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, które występują w postaci wolnych metabolitów i połączeń z glukuronidami lub siarczanami. Opisywano klirens na poziomie 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenia etynyloestradiolu w surowicy zmniejszają się w dwóch fazach charakteryzujących się okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin.

Produkt leczniczy nie jest wydalany w postaci niezmienionej, metabolity etynyloestradolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stężenia etynyloestradolu w surowicy wzrastają około 2-krotnie po codziennym stosowaniu produktu leczniczego Orlicque. Zgodnie ze zmiennym okresem półtrwania fazy końcowej eliminacji z surowicy i codziennym stosowaniem produktu leczniczego, stan stacjonarny zostaje osiągnięty po upływie około jednego tygodnia.

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Lewonorgestrel podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące 2,3 ng/ml jest osiągane po około 1,3 godziny po pojedynczym podaniu. Biodostępność lewonorgestrelu po podaniu doustnym jest niemal całkowita.

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się z albuminami surowicy i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). Tylko 1,1% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy występuje w postaci wolnej, około 65% wiąże się specyficznym z SHBG i około 34% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Wzrost SHBG indukowany przez etynyloestradol wpływa na proporcję lewonorgestrelu związanego z białkami surowicy, powodując wzrost frakcji związanej z SHBG oraz spadek frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi 129 l.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest w znacznym stopniu metabolizowany.

Głównymi metabolitami w osoczu są niesprężone i sprężone formy 3a, 5b tetrahydrolewonorgestrelu.

Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* wykazano, że głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie lewonorgestrelu jest CYP3A4. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi około 1,0 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenia lewonorgestrelu w surowicy zmniejszają się w dwóch fazach. Końcowa faza charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 25 godzin. Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity wydalane są z moczem i przez drogi żółciowe w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Podczas codziennego przyjmowania produktu, stężenia w surowicy wzrastają około 3-krotnie osiągając stan stacjonarny podczas drugiej połowy cyklu leczenia. Na farmakokinetkę lewonorgestrelu wpływają stężenia SHBG, które wzrastają 1,5-1,6-krotnie przy jednoczesnym stosowaniu z etynyloestradolem. Dlatego szybkość klirensu z surowicy oraz objętość dystrybucji są nieznacznie zmniejszone w stanie stacjonarnym (odpowiednio 0,7 ml/min/kg i około 100 l).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Należy jednak pamiętać, że steroidowe hormony płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormonozależnych tkanek i guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane z substancjami czynnymi (różowe):

Rdzeń:

Laktoza
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Czerwień Allura AC (E129), lak
Lecytyna sojowa
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygotyna (E132), lak

Tabletki powlekane placebo (białe):

Rdzeń:

Laktoza
Powidon K-30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350

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 aluminiowej z wypychaną powłoką (push-thru) PVC/PVDC pakowane w tekturowe pudełka po 1, 3 lub 6 blistrów.

Każdy blister zawiera 21 tabletek z substancjami czynnymi (różowych) + 7 tabletek placebo (białych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22373

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.04.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.09.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2023 r.