

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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 89,38 mg laktozy bezwodnej.

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

Białe tabletki (tabletki placebo):

Tabletki nie zawiera substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 89,50 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

Droga podania: Podanie doustne.

Jak stosować tabletki 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 tabletek Orlifique

Jeżeli nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu miesięczkowego (czyli pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego).

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 przypadająby ich ponowne zaaplikowanie.

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

Kobieta może dowolnego dnia przejść ze stosowania tabletek zawierających wyłącznie progestagen 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

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.

Informacje dotyczące karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

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. 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, pacjentka 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 ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Jeżeli wymioty wystąpiły w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki z substancjami czynnymi należy przyjąć kolejną tabletkę możliwie jak najszybciej.

Dodatkową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 12 godzin od zwykłej pory stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, 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.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna rozpocząć nowe opakowanie produktu leczniczego Orlifique 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 z odstawienia 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).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (ang. *Combined oral contraceptives*, COCs) nie należy stosować w przypadku występowania jakiegokolwiek z niżej wymienionych chorób. Jeżeli którakolwiek z chorób wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonego doustnego 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 niedokrwienności, 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.
- Zapalenie trzustki lub występowanie w przeszłości takiej choroby, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią.

- 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.
- 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 i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 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.

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

Zaburzenia krążenia

Obecność jednego poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka dotyczących wystąpienia odpowiednio choroby żyłnej lub tętniczej może również stanowić przeciwwskazanie. Należy także wziąć pod uwagę możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentki stosujące złożony doustny środek antykoncepcyjny należy odpowiednio pouczyć, aby w razie wystąpienia objawów wskazujących na zakrzepicę powiadomiły lekarza. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy, należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Należy zastosować odpowiednią alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne produktów leczniczych stosowanych w terapii przeciwzakrzepowej (pochodne kumaryny).

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. *combined hormonal contraceptive*, CHC) 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

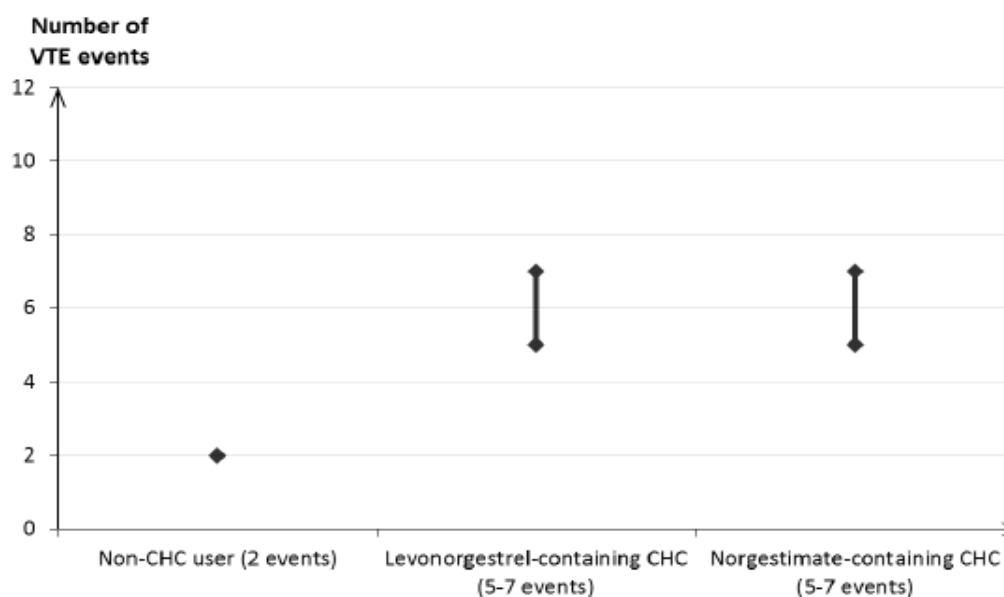
to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

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 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



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 żylnej 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 żylniej (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 żylnej 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 Orlicque 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 żyłaków 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 żylniej 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:

- 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)

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

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Orlicque jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników - w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Czynniki ryzyka tętnicznych 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.

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 wskazuje na to, 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 istnieje 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 układu, zespołu hemolityczno-mocznikowego, płasawicy Sydenhama, opryszczki ciężarnych, otosklerozy związanej z utratą słuchu, depresyjnego nastroju.

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 występowały wcześniej 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 poddawać

starannej obserwacji, szczególnie początkowym okresie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie endogennej depresji, padaczki, 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.

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

Badania i konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania produktu leczniczego Orlicque 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 Orlicque 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.

Zwiększenie aktywności ALT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

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 łyżeczkowanie 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 Orilfique

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 inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenonu (3 mg na dobę) i etynyloestradiolu (0,02 mg na dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4 - ketokonazolu przez 10 dni spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu 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 etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4- do 1,6-krotnie.

Wpływ produktu Orlicque 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).

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryna lub bez może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Orlicque muszą zastosować alternatywną metodę antykoncepcyjną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie produktu leczniczego Orlicque można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

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 fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Orlicque nie jest wskazany w okresie ciąży.

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

Większość badań epidemiologicznych nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani jakiegokolwiek działania teratogennego po niezamierzonym przyjmowaniu tabletek antykoncepcyjnych w okresie ciąży.

Podjęwszy decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Orilifque należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żylnej 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 zaobserwowano wpływu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest ból głowy (u 17-24% kobiet stosujących Orilifque).

Odnotowano następujące działania niepożądane w okresie stosowania produktów złożonych zawierających etynyloestradiol i (lub) lewonorgestrel:

Układy i narządy	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
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	powiększenie piersi	wydzielina z piersi, upławy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia naczyniowe			zakrzepica żył, zakrzepica tętnic

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

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które są omówione w punkcie 4.4:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- nadciśnienie tętnicze,
- nowotwory wątroby,
- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczką cholestatyczną.

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 rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4.

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).

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących poważnych skutków przedawkowania. Na podstawie ogólnego doświadczenia ze stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, objawy, które mogą ewentualnie wystąpić w tym przypadku to: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt.

Nie ma swoistego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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.

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 po przyjęciu tabletki Orilifque. 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% (zmienność osobnicza około 20-65%).

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest silnie (około 98%), ale niespecyficznie wiązany z albuminami surowicy oraz pobudza zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 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 powodującą powstanie różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, które występują w postaci wolnych metabolitów lub połączeń z glukuronidami lub siarczanami w surowicy. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi 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.

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6, a okres półtrwania wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy wzrasta około 2-krotnie po dalszym stosowaniu tabletek produktu leczniczego Orilifque. W związku ze zmiennym okresem półtrwania fazy końcowej klirensu w surowicy i codziennym stosowaniem produktu leczniczego, stan stacjonarny zostaje osiągnięty po około tygodniu.

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu, około 2,3 ng/ml, jest osiągane po 1,3 godziny po przyjęciu tabletki produktu leczniczego Orlifique. Biodostępność wynosi prawie 100%.

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 specyficznie z SHBG i około 35% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Wzrost stężenia SHBG indukowany przez etynyloestradiol wpływa na względną dystrybucję lewonorgestrelu w różnych frakcjach białkowych. Indukcja białek wiążących powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG oraz spadek frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi 129 l po podaniu pojedynczej dawki.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest całkowicie metabolizowany na typowych szlakach metabolizmu hormonów sterydowych. 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 niezmięnionej. Jego metabolity wydalane są z moczem i przez drogi żółciowe (z kałem) w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Podczas ciągłego stosowania tabletek Orlifique, stężenia lewonorgestrelu w surowicy wzrastają około 3-krotnie osiągając stan stacjonarny podczas drugiej połowy cyklu leczenia. Na farmakokinetykę lewonorgestrelu wpływają stężenia SHBG w surowicy, które wzrastają 1,5-1,6-krotnie podczas stosowania estradiolu. Dlatego szybkość klirensu z surowicy oraz objętość dystrybucji są nieznacznie zmniejszone w stanie stacjonarnym (0,7 ml/min/kg i około 100 l).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania (toksyczności ogólnej, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję) nie wykazały innych skutków niż te, które mogą być wyjaśnione w oparciu o znany hormonalny profil etynyloestradiolu i lewonorgestrelu.

Należy jednak pamiętać, że steroidy 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 bezwodna

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 bezwodna
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**

12/2018

Tekst Charakterystyki PL zgodny z tekstem PRAC zaimplementowanym (IA_{IN}) w dn. 20.12.2018 r.