

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,020 mg etynyloestradiolu (w postaci klatratu betadeksu) i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza: laktoza 46 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka jest jasnoróżowa, okrągła, obustronnie wypukła, po jednej stronie z wytłoczonymi literami "DS" wpisanymi w sześciokącie foremnym.

Tabletka ma średnicę 6 mm i grubość 3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: doustnie

Jak przyjmować produkt Flexyess

Produkt Flexyess można stosować tylko w połączeniu z dozownikiem tabletek Clynk. Dozownik tabletek poprowadzi użytkowniczkę przez schemat przyjmowania tabletek.

Przed zastosowaniem należy dokładnie przeczytać instrukcję stosowania dozownika tabletek Clynk i zachować ją do przyszłego wykorzystania.

Instrukcja przygotowania dozownika tabletek Clynk do stosowania i dozowania tabletki, patrz punkt 6.6.

Należy przyjmować po jednej tabletki każdego dnia o zbliżonej porze, w razie potrzeby popijając małą ilością płynu. Tabletki należy przyjmować bez przerwy przez minimum 24 dni.

Tabletki Flexyess można przyjmować codziennie, bez przerwy przez okres do 120 dni, po którym należy zrobić 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek.

Przyjmowanie tabletek składa się z dwóch faz:

1. Faza obowiązkowa (od dnia 1 do dnia 24):

Rozpoczynając serię stosowania produktu Flexyess należy przyjmować tabletki bez przerwy przez minimum 24 dni.

Dozownik Clik wskazuje, czy można zrobić 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek. W ciągu pierwszych 24 dni (faza obowiązkowa) dozownik tabletek nie pozwoli rozpocząć 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletek.

2. Faza elastyczna (od dnia 25 do dnia 120):

W dniach 25-120 tabletkę można przyjmować bez przerw przez okres do maksymalnie 120-go dnia. W czasie tego okresu kobieta może samodzielnie zdecydować, czy zrobić 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek, czy też nie.

Taką 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek należy rozpocząć tylko wtedy, gdy tabletka była przyjmowana nieprzerwanie przez 24 dni.

W czasie fazy elastycznej dozownik tabletek Clik pozwala użytkowniczce na rozpoczęcie w każdej chwili 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletki.

4-dniowa przerwa bez przyjmowania tabletek nie powinna nigdy następować później niż po 120 dniach nieprzerwanego przyjmowania tabletki.

Przerwa bez przyjmowania tabletki nie powinna nigdy trwać dłużej niż 4 dni.

Dozownik Clik automatycznie rozpoczyna 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletki po 120 dniach nieprzerwanego przyjmowania tabletek.

W czasie 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletki zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia i może nie skończyć się do czasu przyjęcia następnej tabletki.

Po każdej 4-dniowej przerwie bez przyjmowania tabletki rozpoczyna się nowa seria przyjmowania trwająca od minimum 24 dni do maximum 120 dni.

Po 4-dniowej przerwie bez przyjmowania tabletki dozownik tabletek Clik automatycznie przypomina użytkowniczce, że rozpoczyna się nowa seria i że ponownie należy codziennie przyjmować tabletkę.

Nigdy nie jest dozwolone zrobienie 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletki w czasie fazy obowiązkowej, podczas której konieczne jest przyjmowanie tabletek przez minimum 24 dni.

Jeśli przez trzy kolejne dni podczas fazy elastycznej (dni 25-120) występuje ciągłe krwawienie i (lub) plamienie, zalecane jest zrobienie 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletek. Może to zmniejszyć łączną liczbę dni z krwawieniem.

Taką 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek należy zrobić tylko wtedy, gdy tabletka była przyjmowana nieprzerwanie przez co najmniej minimum 24 dni.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Flexyess

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1 dniu naturalnego cyklu kobiety (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Rozpoczęcie w dniach 2-5 jest dozwolone, ale podczas pierwszego cyklu zalecana jest dodatkowo mechaniczna metoda antykoncepcyjna przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (doustny złożony środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Flexyess najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (tabletki zawierającej substancje czynne) poprzedniego złożonego

doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek niezawierających substancji czynnych poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania pierścienia dopochwowego lub systemu transdermalnego kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Flexyess najlepiej po usunięciu systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, zastrzyk, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego (IUS) uwalniającego progestagen

Kobieta przyjmująca tabletkę zawierającą wyłącznie progestagen może przejść na stosowanie produktu Flexyess w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach, w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek produktu Flexyess.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęły **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Należy przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o spóźnieniu tabletki, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęły **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. zalecana przerwa w przyjmowaniu tabletek wynosi 4 dni, nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na okres dłuższy niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- Dzień 1-7

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie jednocześnie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Dodatkowo przez następne 7 dni należy stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywy. Jeśli w ciągu poprzedzających 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość ciąży. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu od przerwy bez przyjmowania tabletek, tym większe jest ryzyko ciąży.

- Dzień 8-24

Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie jednocześnie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Pod warunkiem, że kobieta prawidłowo przyjmowała tabletki przez 7 dni poprzedzających pierwszą pominiętą tabletkę, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednak jeśli tak nie jest lub jeśli kobieta pominęła więcej niż 1 tabletkę, należy ją poinformować, aby stosowała dodatkowe metody antykoncepcyjne aż do momentu, gdy będzie przyjmowała tabletki bez przerw przez co najmniej 7 kolejnych dni.

- Dzień 25-120

Ryzyko zmniejszonej niezawodności może być znaczne z powodu możliwości zbliżającej się przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak poprzez dostosowanie schematu przyjmowania tabletek można nadal zapobiec zmniejszonej ochronie antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z poniższych dwóch opcji sprawia, że nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pierwszą pominiętą tabletkę kobieta przyjęła prawidłowo wszystkie tabletki. Jeśli tak nie jest, należy poinformować kobietę, aby postępowała zgodnie z pierwszą z tych dwóch opcji i stosowała również dodatkową metodę antykoncepcji przez następne 7 dni.

1. Po przypomnieniu o pominiętej dawce, należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeśli oznacza to przyjęcie jednocześnie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze aż do przyjęcia 7 kolejnych tabletek bez przerwy.
2. Kobieta może również zdecydować o zrobieniu 4-dniowej przerwy bez przyjmowania tabletki, obejmującej dni pominięcia tabletek, aby wywołać krwawienie z odstawienia i następnie rozpocząć nowy cykl przyjmowania produktu Flexyess.

Jeśli kobieta pominęła tabletki i nie wystąpi krwawienie z odstawienia w czasie następującej przerwy bez przyjmowania tabletek, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeśli wymioty wystąpiły w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy postępować zgodnie z informacją dotyczącą spóźnienia tabletki podaną w punkcie 4.2. Jeśli kobieta nie chce zmieniać schematu przyjmowania tabletek, musi przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z dozownika tabletek.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt Flexyess jest wskazany do stosowania tylko po pierwszej miesiączce.

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt Flexyess nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Flexyess jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz również punkty 4.3 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Flexyess jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz również punkty 4.3 i 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku występowania poniższych chorób. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Aktualna lub przebyta zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Aktualna lub przebyta zakrzepica tętnicza (np. zawał serca) lub choroby sprzyjające wystąpieniu zakrzepicy (np. dławica piersiowa i przemijające niedokrwienie mózgu)
- Aktualny lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy
- Obecność ciężkich lub złożonych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy tętniczej lub żyłnej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczeniowego)
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości)
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Flexyess, tabletki powlekane

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z pacjentką indywidualny bilans korzyści i ryzyka ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, przed podjęciem przez nią decyzji o stosowaniu produktu. W razie pogorszenia, zaostżenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów bądź czynników ryzyka pacjentka powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest zaprzestanie przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

- Zaburzenia krążenia

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych pociąga za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z niestosowaniem tych produktów. Zwiększone ryzyko ŻChZZ jest najwyższe w pierwszym roku stosowania u kobiet, które rozpoczynają po raz pierwszy przyjmowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub kiedy ponownie rozpoczynają stosowanie przynajmniej po miesiącu przerwy w przyjmowaniu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet, u których nie stwierdzono czynników ryzyka ŻChZZ, stosujących doustne złożone środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów ($< 0,05$ mg etynyloestradiolu), wynosi od około 20 na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 na 100 000 kobietolat (w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel/gestoden), w porównaniu z 5 do 10 na 100 000 kobietolat u osób niestosujących doustnych środków antykoncepcyjnych oraz z 60 przypadkami na 100 000 ciąż. W 1 do 2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko ŻChZZ dla złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających drospirenon jest większe niż w przypadku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (nazywanych produktami drugiej generacji) i może być podobne jak ryzyko dla złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel/gestoden (nazywanych produktami trzeciej generacji).

W badaniach epidemiologicznych wykazano również, że stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału serca, przemijającego niedokrwienia mózgu).

U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisywano występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ma pewności, czy występowanie wspomnianych zdarzeń jest związane ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych lub tętniczych incydentów zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź incydentów naczyniowo-mózgowych mogą obejmować:

- nietypowy jednostronny ból i(lub) obrzęk kończyny dolnej
- nagły silny ból w klatce piersiowej, promieniujący do lewego ramienia lub nie
- nagłą duszność
- nagły kaszel
- nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy
- nagłą częściową lub całkowitą utratę widzenia
- podwójne widzenie
- niewyraźną mowę lub afazję
- zawroty głowy
- zapaść z napadem padaczkowym lub bez napadu
- osłabienie lub bardzo znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała
- zaburzenia ruchowe
- „ostry” brzuch

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek przyjmujących doustne złożone środki antykoncepcyjne:

- wiek
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację specjalistyczną.
- unieruchomienie przez dłuższy okres, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub poważny uraz. W wymienionych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i wznowienie przyjmowania po dwóch tygodniach od czasu powrotu pełnej zdolności ruchowej kobiety. Należy rozważyć wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli nie przerwie się stosowania tabletek.
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m^2)

- nie ustalono, jaką rolę odgrywa obecność żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żyłnej

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne:

- wiek
- palenie tytoniu (kobietom w wieku ponad 35 lat, które zamierzają stosować złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy stanowczo odradzić palenie)
- dyslipoproteinemia
- nadciśnienie tętnicze
- migrena
- otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²)
- dodatni wywiad rodzinny (tzn. występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku); jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację specjalistyczną
- wady zastawkowe serca
- migotanie przedsionków

Obecność jednego poważnego czynnika lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza w przypadku zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Z uwagi na teratogenne działanie produktów przeciwzakrzepowych (kumaryny) należy zastosować inną odpowiednią metodę zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat „Ciąży i laktacji”, patrz punkt 4.6).

Do innych zaburzeń sprzyjających wystąpieniu objawów niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może stanowić objaw prodromalny udaruniedokrwiennego mózgu i wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego środka antykoncepcyjnego.

- Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie

związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne należy uwzględniać nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

- Inne stany

Zawarty w produkcie Flexyess progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednakże w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego zaleca się sprawdzać stężenie potasu w surowicy w trakcie pierwszego cyklu stosowania u pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w surowicy sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz także punkt 4.5).

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednak rzadko rozpoznawano jego istotny klinicznie wzrost. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy tej choroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i/lub świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów ($< 0,05$ mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Każda tabletką produktu leczniczego zawiera 46 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujące dietę bezlaktozową powinny uwzględnić tę zawartość w produkcie.

Badanie lekarskie/konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Flexyess należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz charakter badań należy ustalić indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Schemat elastyczny jest przeznaczony do opóźnienia krwawienia z odstawienia. U niektórych kobiet opóźnienie krwawienia z odstawienia jest ograniczone występowaniem plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowego. Rozpoczęcie tego rodzaju krwawienia jest nieplanowane i nie można go przewidzieć. Zaplanować można tylko krwawienie z odstawienia hormonów następujące zwykle w 4-dniowej przerwie bez przyjmowania tabletek. Schemat elastyczny produktu Flexyess umożliwia zaplanowanie krwawienia z odstawienia podczas fazy elastycznej między dniem 25 a 120 serii przyjmowania.

Jak w przypadku wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), nawet podczas fazy stałej cyklu przyjmowania między dniami 1-24, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy stosowania.

Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około 3 miesiące.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się nawet po wywołaniu krwawienia z odstawienia, tzn. jeśli epizody krwawienia po 4-dniowej przerwie są wyraźnie przedłużone lub większe jest ich nasilenie niż zwykle, należy rozważyć etiologię niehormonalną i wskazane jest przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet podczas przerwy bez przyjmowania tabletek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był jednak przyjmowany zgodnie z tymi zaleceniami przed pierwszym spodziewanym krwawieniem z odstawienia, które nie wystąpiło lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

Krwawienie z odstawienia podczas stosowania produktu Flexyess niekoniecznie występuje co 4 tygodnie, ale z mniejszą częstością z przerwami do 120 dni (w zależności od tego, kiedy użytkowniczka zdecyduje zrobić 4-dniową przerwę bez przyjmowania tabletek). Dlatego braku krwawienia z odstawienia nie można stosować jako oznaki niespodziewanej ciąży i jako taka niespodziewana ciąża może być trudna do rozpoznania. Może mieć to szczególne znaczenie w przypadku kobiet stosujących leki teratogenne. Chociaż ciąża jest mało prawdopodobna w przypadku przyjmowania produktu Flexyess zgodnie z zaleceniami, jeśli z jakiegokolwiek przyczyny występuje podejrzenie ciąży, należy wykonać test ciążowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Flexyess

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i(lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego. Następujące interakcje opisywano w literaturze.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy wątrobowe (są to np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina i produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)), które mogą doprowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest na ogół obserwowana w ciągu około 10 dni, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego u kobiet leczonych antybiotykami, takimi jak penicylina oraz tetracyklina. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale przyjmujące leki z którejkolwiek z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) inną niż ryfampicyna powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

W przypadku kobiet leczonych ryfampicyną oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną podczas przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

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

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz powyżej) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcyjną przez 7 dni po zakończeniu takiego leczenia.

W czasie okresu stosowania mechanicznej metody antykoncepcji nie należy przerywać przyjmowania tabletek poprzez wprowadzenie przerwy bez przyjmowania tabletek.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P450. Istnieje w związku z tym jedynie niewielkie prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Flexyess na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Stężenia osoczowe i tkankowe tych ostatnich mogą zarówno ulec zwiększeniu (np. cyklosporyny), jak i zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że interakcja drospirenonu w dawce 3 mg z przemianami metabolicznymi innych substancji czynnych jest mało prawdopodobna.

- Inne interakcje

Nie wykazano istotnego wpływu jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na stężenie potasu w surowicy u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem Flexyess oraz antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Steroidowe środki antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. na biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej glikokortykosteroidy, oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza oraz, dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Flexyess nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży. Należy uwzględnić możliwość ciąży u każdej pacjentki, u której występują objawy ciąży, zwłaszcza w przypadku niestosowania się do zaleconego schematu dawkowania. W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania produktu Flexyess, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu. Obszerne badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne przed ciążą ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań

niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie dostarcza dowodów na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Flexyess u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, aby potwierdzić niekorzystny wpływ produktu na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Krwawienie z odstawienia podczas leczenia produktem Flexyess nie występuje zazwyczaj co 4 tygodnie, tylko ze zmniejszoną częstością w odstępach do 120 dni. Może być trudno rozpoznać nieoczekiwaną ciążę. Jeśli z jakiegokolwiek powodu podejrzewa się ciążę u kobiety stosującej Flexyess, należy wykonać u niej próbę ciążową.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, powodując zmniejszenie ilości i zmianę składu pokarmu. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i(lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu Flexyess są nudności i ból piersi. Występują one u > 3 % użytkowniczek.

Poważnymi działaniami niepożądanymi są tętnicza i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rak piersi i ogniskowy rozrost guzkowy.

Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych w tabeli poniżej obejmuje zidentyfikowane działania niepożądane produktu YAZ połączone z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych produktu Flexyess (N=2623). W przypadkach, w których działania niepożądane były zgłaszane w badaniach obu programów rozwoju klinicznego, a częstość występowania w przypadku stosowania produktu Flexyess była większa, podana jest częstość występowania podczas stosowania produktu Flexyess.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Małopłytkowość	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie apetytu Brak łaknienia Hiperkaliemia Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna Depresja Zmniejszenie libido	Nerwowość Senność	Brak orgazmu Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Parestezje	Przedśionkowe zawroty głowy Drżenia mięśniowe	
Zaburzenia oka			Zapalenie spojówek Zespół suchego oka Choroby oka	
Zaburzenia serca			Tachykardia	
Zaburzenia naczyń	Migrena	Żylaki Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie żył Choroby naczyń Krwawienia z nosa Omdlenie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia Nieżyt żołądka Biegunka	Powiększony brzuch Zaburzenia żołądka i jelit Uczucie pełności w żołądku i jelitach Przepuklina rozworu przełykowego Kandydoza jamy ustnej Zaparcia Suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Ból w okolicy pęcherzyka żółciowego Zapalenie pęcherzyka żółciowego	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Świąd Wysypka	Ostuda Wyprysk Łysienie Trądzikowe zapalenie skóry Suchość skóry Rumień guzowaty Nadmierne owłosienie Zaburzenia skóry Rozstępy na skórze Kontaktowe zapalenie skóry Światłoczułe zapalenie skóry Guzek skórny	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Ból kończyny Kurcze mięśniowe		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Krwawienia z macicy* Zanik krwawień miesięczkowych	Kandydoza pochwy Ból w miednicy Powiększenie piersi Dysplazja włóknisto-torbielowata piersi Krwawienia z macicy/pochwy* Upławy Uderzenia gorąca Zapalenie pochwy Zaburzenia krwawień miesięczkowych Bolesne krwawienia miesięczne Skąpe krwawienia Krwotok miesięczkowy Suchość pochwy Nieprawidłowy rozmaz szyjkowy (metodą Papanicolaou)	Bolesny stosunek płciowy Zapalenie sromu i pochwy Krwawienie po stosunku Krwawienie z odstawienia Torbiel piersi Rozrost piersi Nowotwór piersi Polip szyjki macicy Zanik błony śluzowej trzonu macicy Torbiel jajnika Powiększenie macicy	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie Wzmoczona potliwość Obrzęk (obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	Złe samopoczucie	
Badania dodatkowe		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

* krwawienia zwykle ustępują podczas dalszego stosowania produktu

Odnośnie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) i tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu), raka piersi, ogniskowego rozrostu guzkowego (łagodne guzy wątroby) i migreny patrz również punkty 4.3 i 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane z bardzo małą częstością występowania lub z opóźnionym wystąpieniem objawów, uznawane za powiązane z grupą złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, są wymienione poniżej (patrz również punkty 4.3 i 4.4):

Nowotwory

- Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, dodatkowa liczba diagnoz jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka zapadalności na raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest nieznany.
- Guzy wątroby (łagodne i złośliwe)

Inne stany

- Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
- Kobiety z hipertriglicerydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych)
- Nadciśnienie tętnicze
- Występowanie lub pogorszenie stanów, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest niejednoznaczny: żółtaczką i (lub) świąd związane z zastojem żółci; kamica żółciowa; porfiria; tocień rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosklerozą
- U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na oporność na insulinę tkanek obwodowych
- Choroba Leśniewskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Ostuda

- Nadwrażliwość (w tym takie objawy jak wysypka, pokrzywka)

Interakcje

Krwawienie międzymiesiączkowe i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego mogą być spowodowane interakcjami między innymi lekami (lekami pobudzającymi enzymy, niektórymi antybiotykami) a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Flexyess. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz – u młodych dziewcząt – niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje odtrutka, wobec czego należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe
Kod ATC: G03AA12

W badaniach klinicznych produktu Flexyess przeprowadzonych w Unii Europejskiej/Kanadzie obliczono następujące wskaźniki Pearl:

UE/Kanada: Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,59 (górna dwustronna 95% granica ufności: 1,22).

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,63 (górna dwustronna 95% granica ufności: 1,24).

USA: Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 1,65 (górna dwustronna 95% granica ufności: 2,65). Działanie antykoncepcyjne produktu Flexyess jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszymi są hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt Flexyess jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym, zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie antymineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom parametry farmakologiczne drospirenonu są zbliżone do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na istnienie niewielkiego efektu antymineralokortykosteroidowego produktu YAZ wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

Produkt Flexyess jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym z elastycznym, wydłużonym schematem stosowania, opartym na tradycyjnym złożonym doustnym środku antykoncepcyjnym YAZ, dlatego minimalny okres ciągłego przyjmowania tabletek wynosi 24 dni, a długość przerwy bez przyjmowania tabletek wynosi 4 dni.

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie w grupach równoległych (UE/Kanada) porównujące produkt Flexyess z produktem YAZ wykazało, że elastyczny schemat stosowania, stosowany w celu osiągnięcia maksymalnej długości przerw bez krwawienia, zmniejszał całkowitą liczbę dni występowania krwawienia miesięczkowego na rok ze średnio 66 dni (produkt YAZ) do średnio 41 dni (produkt Flexyess).

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego YAZ u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Po sześciu miesiącach leczenia, w porównaniu z placebo, YAZ wykazał statystycznie istotnie większą redukcję na poziomie 15,6% (49,3% wobec 33,7%) zmian zapalnych, 18,5% (40,6% wobec 22,1%) zmian niezapalnych i 16,5% (44,6% wobec 28,1%) ogólnej liczby zmian. Dodatkowo wykazano wyższy procent przypadków 11,8% (18,6% wobec 6,8%) ocenionych jako „czysty” lub „prawie czysty” zgodnie ze skalą Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml zostaje osiągnięte po około 1–2 godz. od zażycia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godz. Drospirenon wiąże się z albuminami, nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Jedynie 3 do 5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami surowicy. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega w wysokim stopniu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania następujących cytochromalnych układów enzymatycznych: P450 1A1, P450 2C9 i P450 2C19.

Eliminacja

Klirens drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Śladowe ilości drospirenonu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalone ze stolcem i moczem w stosunku około 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz stolcem wynosi około 40 godz.

Stan równowagi dynamicznej

Podczas cyklu stosowania maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie równowagi dynamicznej wynoszące około 70 ng/ml jest osiągane po około 8 dniach stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku wynoszącym około 2-3 jako konsekwencja współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz przerw w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) było porównywalne ze stężeniami u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w osoczu kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazywało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w osoczu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po jednorazowym podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą kobiet z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą kobiet z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej górnej granicy normy. Dlatego można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami kaukaskimi i pochodzącymi z Japonii.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego efektu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Etynyloestradiol w surowicy podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG i CBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

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

Stan równowagi dynamicznej

Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po około 14 dniach ciągłego codziennego przyjmowania tabletek. Stężenie etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku wynoszącym około 1,5 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane efekty farmakologiczne. W analizie toksyczności w procesie reprodukcji ustalono, że działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt jest specyficzne dla każdego gatunku. Przy stosowaniu dawek przekraczających ilości hormonów zawartych w produkcie Flexyess odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów.

Tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Stabilność po otwarciu blistra 40 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Po wyjęciu wkładu z blistra należy go natychmiast umieścić w dozowniku tabletek i od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw startowy:

1x30 tabletek powlekanych i dozownik tabletek

Zestaw uzupełniający:

1x30 tabletek powlekanych
3x30 tabletek powlekanych
4x30 tabletek powlekanych
12x30 tabletek powlekanych

Tabletki powlekane znajdują się we wkładzie do dozownika. Każdy wkład zawiera 30 jasnoróżowych tabletek i jest zapakowany w blister formowany na zimno, składający się z dwóch wielowarstwowych folii (OPA/Aluminium/PE).

Wkłady są białe/przezroczyste i składają się z polimeru metakrylanu metylu/akrylonitrylu/butadienu/styrenu (MABS), tereftalanu polibutylenu (PBT) i poli(oksymetylenu) (POM).

Obudowa dozownika tabletek (wyłącznie w zestawie startowym) jest wykonana z polimeru metakrylanu metylu/akrylonitrylu/butadienu/styrenu (MABS), a jej miękkie uchwyty są na bazie kopolimerów blokowych styrenu/etylenu/butylenu/styrenu (SEBS).

Wkład wsuwa się do rurkowej części wewnętrznej konstrukcji obudowy, wykonanej z poliarylamidu połączzonego z włóknami szklanymi.

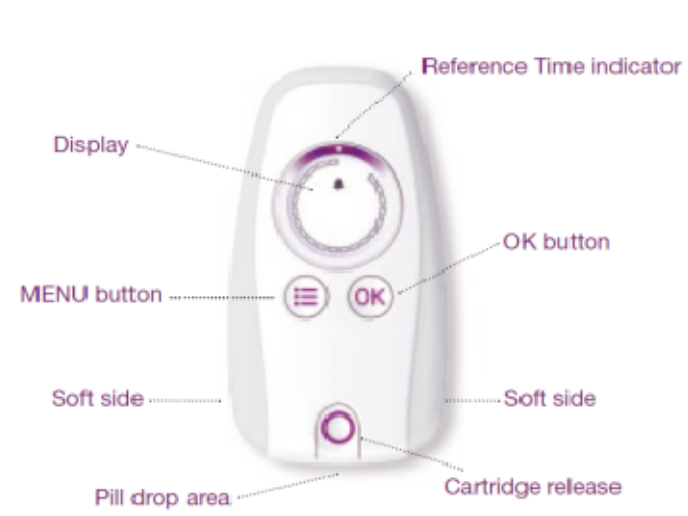
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt Flexyess można stosować tylko w połączeniu z dozownikiem Clynk.

Należy dokładnie przeczytać instrukcję stosowania dozownika tabletek Clynk przed zastosowaniem oraz w trakcie jego stosowania.

Podstawowe informacje na temat dozownika:



EN	PL
Display	Wyświetlacz
MENU button	Przycisk MENU
Soft side	Elastyczny brzeg
Pill drop area	Miejsce uwalniania tabletek
Reference Time indicator	Wskaźnik czasu odniesienia
OK button	Przycisk OK
Soft side	Elastyczny brzeg
Cartridge release	Zwolnienie wkładu

Wskaźnik godziny odniesienia

Wskazuje godzinę, o której należy uwolnić tabletkę.

Wyświetlacz

Pokazuje ekran główny i odpowiednie ekrany MENU.

Przycisk MENU

Umożliwia poruszanie się pomiędzy ekranami MENU.

Przycisk OK

Pozwala na potwierdzenie działań, takich jak rozpoczęcie czterodniowej przerwy i zmiana statusu przypominającego sygnału dźwiękowego.

Elastyczne brzegi

Tu należy przyciskać w celu uwolnienia tabletki.

Zwolnienie wkładu

Powoduje wysunięcie wkładu.

Miejsce wypadania tabletek

W tym miejscu uwalniana jest tabletką.

Najważniejsze funkcje:

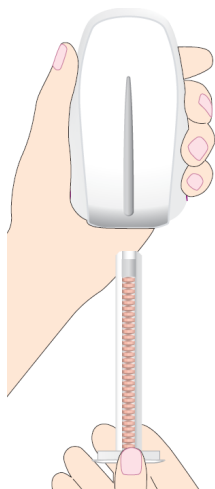
Najważniejsze funkcje dozownika Clynk są wyjaśnione na krótkim schemacie na karcie ze skróconą instrukcją stosowania.

Aktywacja nowego dozownika tabletek:

Wkład (zawierający 30 tabletek) należy wyjąć z opakowania i NATYCHMIAST wsunąć go do dozownika tabletek. Wykonuje się to poprzez wsunięcie wąskiego końca wkładu do dozownika, tak

aby okienko dozownika (jak również tabletki we wkładzie) było widoczne (patrz rys. 1). Wkład MUSI zostać wsunięty do samego końca.

Rys. 1: Przygotowanie dozownika tabletek do użycia



Dozownik automatycznie zapamięta moment wydania pierwszej tabletki poprzez ustawienie tego czasu jako godziny odniesienia. W związku z tym pacjentka musi:

- rozpakować i włożyć wkład w dniu, w którym ma być rozpoczęte przyjmowanie tabletki antykoncepcyjnej
- być pewna, że pierwsza tabletka będzie uwolniona w czasie, który będzie wygodny do przyjmowania tabletki każdego kolejnego dnia.

Ekran dozownika będzie pokazywał co 24 godziny, że nadszedł czas przyjęcia kolejnej tabletki.

Wydanie tabletki:

Należy nacisnąć jednocześnie jedną ręką oba elastyczne brzegi dozownika, co spowoduje uwolnienie z urządzenia tabletki do drugiej ręki.

Wymiana wkładu:

Podczas normalnego stosowania wkład można wyjąć tylko wtedy, gdy jest pusty. Pusty wkład będzie zwolniony po przesunięciu przycisku zwalniania wkładu. Dozownik przechowuje wszystkie informacje o aktualnym cyklu, a nowy pełny wkład można włożyć w sposób opisany powyżej.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
Muellerstrasse 178
13353 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

25.03.2013r.