

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AXIA 0,03 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,03 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 62 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku AXIA sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní lieku AXIA porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dávkovanie

Ako užívať liek AXIA

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Zapijajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa zvyčajne objaví za 2-3 dni po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním lieku AXIA

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti).

Žena má začať užívať liek AXIA prednostne v deň, ktorý nasleduje po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať liek AXIA najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS).

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie lieku AXIA kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť aj používanie bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne COC užívať neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala aj bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Informácie o dojčiacich ženách, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. Užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 po sebe nasledujúcich dní,
2. Na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus – hypofýza – ovária sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- **1. týždeň**

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- **2. týždeň**

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho ochranného opatrenia počas 7 dní nasledujúcich po poslednej vynechanej tablete.

- **3. týždeň**

Vzhľadom na nastávajúci sedemdňový interval bez užívania tabliet je nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využití predchádzajúceho blistra, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia. Tým vznikne interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy vynechala tablety a následne má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, má sa zväžiť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych porúch

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3 - 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia lieku AXIA bez prestávky. Oddialiť menštruáciu je možné na tak dlhý čas, ako si žena želá, až do doužívania tabliet z druhého balenia. Počas tohto obdobia oddiaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť

medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po sedemdnňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie lieku AXIA.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruálne krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Dodatočné informácie o použití u osobitných populácií

Pediatrická populácia

AXIA je indikovaná až po menarché. Údaje z epidemiologických štúdií u viac ako 2000 dospievajúcich žien mladších ako 18 rokov nepreukazujú rozdiel v bezpečnosti a účinnosti medzi touto mladou vekovou skupinou a ženami nad 18 rokov.

Staršie pacientky

AXIA nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

AXIA je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

AXIA je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením obličiek alebo akútnym zlyhaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu používania CHC, užívanie sa má okamžite ukončiť:

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.

- Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenevých funkcií na normálne hodnoty
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
- Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Liek AXIA je kontraindikovaný na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

- Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania lieku AXIA sa má s danou ženou prekonzultovať.
- Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie lieku AXIA.
- V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE, sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa začať s adekvátnou alternatívnou antikoncepciou kvôli teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).
- Poruchy cirkulácie.

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako je liek AXIA, môžu mať toto riziko až dvojnásobne vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri užívaní lieku AXIA, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

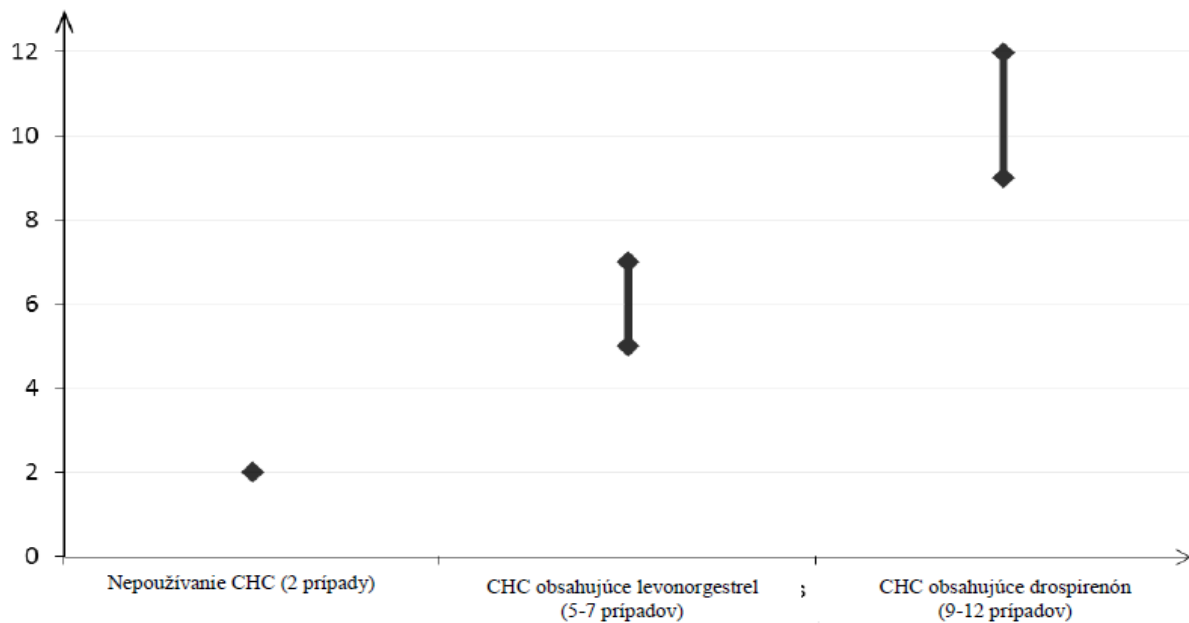
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

Počet prípadov
VTE



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečevných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Liek AXIA je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväžiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie lieku AXIA nepreruší včas, má sa zväžiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest). Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Liek AXIA je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať kombinovanú hormonálnu antikoncepciu. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo (> 5 rokov) užívali COC. Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré v minulosti užívali COC, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch boli u žien užívajúcich COC hlásené benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí v hornej abdominálnej oblasti, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnostike uvažovať o nádore pečene.

Riziko výskytu endometriálneho a ovariálneho karcinómu je znížené pri užívaní vysokodávkovej COC (50 µg etinylestradiolu). Zatiaľ sa nepotvrdilo, či sa to týka aj nízкодávkovej COC.

• **Ostatné stavy**

Gestagénová zložka lieku AXIA je antagonistom aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdií sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali súbežne lieky šetriace draslík. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa

k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je opodstatnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť, ak je možné dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou aj v súvislosti s užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Pri akútnych alebo chronických poruchách pečeneových funkcií môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečeneových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o tom, že by bolo potrebné meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus užívajúcich nízкодávkovú COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus užívajúce COC musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

AXIA obsahuje laktózu

Každá tableta tohto lieku obsahuje 62 mg laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením lieku AXIA sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité

ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania lieku AXIA v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej.

Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Zníženie účinnosti

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, majú sa zväžiť nehormonálne príčiny a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií je potrebné zohľadniť odborné informácie súbežne užívaných liekov.

- Účinky ďalších liekov na AXIA

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšeniu klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment

Enzymová indukcia môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna enzymová indukcia je zvyčajne pozorovaná počas niekoľkých týždňov. Po ukončení liekovej terapie môže enzymová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcie navyše k COC. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liekovej terapie a 28 dní po jej ukončení.

Ak lieková terapia prebieha po ukončení užívania tabliet v COC balení, má sa začať ihneď po predošlom balení užívať ďalšie COC balenie, bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Pre ženy dlhodobo liečené liečivami indukujúcimi enzýmy, je odporúčaná ďalšia spoľahlivá, nehormonálna metóda kontracepcie.

V literatúre boli uvedené nasledujúce interakcie.

Látky zvyšujúce klírens COC (znižená účinnosť COC enzýmovou indukciou), napr.:

Barbituráty, bosetan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a HIV lieky ritonavir, nevirapín a efavirenz a možno tiež felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a lieky obsahujúce rastlinný produkt ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilnými účinkami na klírens COC:

Pri súbežnom podávaní s COC, mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Preto je potrebné oboznámiť sa s odbornými informáciami súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností, majú ženy liečené inhibítormi proteáz a nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy použiť dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcie.

Látky znižujúce klírens COC (enzýmové inhibítory):

Klinický význam možných interakcií s enzýmovými inhibítormi zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných CYP3A4 inhibítorov môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie drospirenonu (3 mg/deň)/etinylestradiolu (0,02 mg/deň), súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu počas 10 dní zvýšilo AUC (0-24 hodín) drospirenonu 2,7-krát a etinylestradiolu 1,4-krát.

Bolo preukázané, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6 násobne, v tomto poradí, ak je užívaný súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou s obsahom 0,035 mg etinylestradiolu.

Hlavné metabolity drospirenonu sa v ľudskej plazme vytvárajú bez účasti systému cytochrómu P450. Inhibítory tohto enzýmového systému preto pravdepodobne nemajú vplyv na metabolizmus drospirenonu.

- Účinok AXIA na iné lieky

COC môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Na základe inhibičných štúdií *in vitro* a interakčných štúdií *in vivo* s dobrovoľníkmi užívajúcimi omeprazol, simvastatín a midazolam ako označené substráty, klinicky významná interakcia drospirenonu v 3 mg dávkach s cytochrómom P450 sprostredkovaným 3 mg s metabolizmom iných liečiv nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií.

- Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (hepatitis C virus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto majú užívateľky lieku AXIA pred začatím liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy antikoncepcie). Liek AXIA je možné znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie lieku AXIA a antagonistov aldosterónu alebo diuretik šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Iné formy interakcie

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórnych hodnôt. Drospirenón svojim miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Liek AXIA nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania lieku AXIA žena otehotnie, antikoncepcia sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv v prípade, že bola COC užívaná nedopatrením počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku týchto liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje o použití lieku AXIA počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov týkajúcich sa negatívneho pôsobenia lieku AXIA na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania lieku AXIA treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže ovplyvniť laktáciu, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti nemá odporúčať, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u používateľiek COC, pozri časť 4.4.

V priebehu užívania lieku AXIA sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita astma	exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Psychické poruchy	depresívna nálada	zvýšené libido, znížené libido		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			hypakúzia	
Poruchy ciev	migréna	hypertenzia hypotenzia	venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	

Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné ekzém pruritus alopécia	nodózný erytém, multiformný erytém	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menštruačné poruchy, medzimenštruačné krvácanie, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, vaginálny výtok, vulvovaginálna kandidóza	zväčšenie prsníkov, vaginálna infekcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zadržiavanie tekutín, prírastok telesnej hmotnosti, úbytok telesnej hmotnosti		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;
- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu.

U žien, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kausalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Medzimenštruačné krvácanie a/lebo zlyhanie antikoncepcie môžu byť výsledkom interakcií iných liekov (enzýmových induktorov) s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním lieku AXIA ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Ak dievčatá náhodne užijú liek, môže sa vyskytnúť krvácanie z vysadenia ešte pred menštruáciou. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie; Gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania antikoncepcnej metódy: 0,09 (95 % obojstranný interval spoľahlivosti, horná medza: 0,32).

Celkový Pearlov index (zlyhanie antikoncepcnej metódy + zlyhanie pacientky): 0,57 (95 % obojstranný interval spoľahlivosti, horná medza: 0,90).

Antikoncepcný účinok lieku AXIA je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Za najdôležitejšie z nich sa považujú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Liek AXIA je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti lieku AXIA vedú k miernemu antimineralokortikoidnému účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenón

Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 - 2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %. Súbežný príjem potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod.

Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3 - 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Drospirenón sa po perorálnom podaní metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, vytvorený redukciami a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovaného prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenón je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne silno inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Metabolický klírens drospirenónu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Počas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 hod.

Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenónu v sére zvýšia približne trojnásobne.

Osobitné skupiny pacientok

Poruchy funkcie obličiek

U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CL_{cr} 50 - 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CL_{cr} 30 - 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenónom bola dobre tolerovaná u žien s miernym a stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Poruchy funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdií s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírnsu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu referenčného rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u žien s diabetes mellitus a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa po užití absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne plazmatické koncentrácie 100 pg/ml, sa dosiahnu za 1 - 2 hodiny po podaní 30 µg. Etinylestradiol vo veľkom rozsahu podlieha first-pass efektu, čo vyvoláva veľké interindividuálne rozdiely. Absolútna biologická dostupnosť je približne 45 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je približne 5 l/kg a väzba na plazmatické bielkoviny je približne 98 %. Etinylestradiol indukuje hepatálnu syntézu SHBG (globulínu viažuceho pohlavné

hormóny, sex hormone binding globulín) a CBG (globulínu viažuceho kortikoidy, corticosteroid binding globulín). Počas liečby s 30 µg etinylestradiolu sa plazmatická koncentrácia SHBG zvyšuje zo 70 na približne 350 nmol/l.

Etinylestradiol prechádza v malých množstvách do materského mlieka (0,02 % dávky).

Biotransformácia

Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v črevách a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Počas vylučovania metabolitov je asi 1 deň. Počas eliminácie je 20 hodín.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvýšia 1,4 až 2,1-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách drospirenonu prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich liek AXIA sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciaciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
predželatínovaný škrob (kukuričný)
krospovidón typ B
krospovidón typ A
povidón K-30 (E 1201)
polysorbát 80 (E 433)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný až mierne nepriehľadný, transparentný PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosti balenia:

- 1 x 21 filmom obalených tabliet
- 2 x 21 filmom obalených tabliet
- 3 x 21 filmom obalených tabliet
- 6 x 21 filmom obalených tabliet
- 13 x 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 17/0201/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. septembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023