

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AXIA DAILY 0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*24 ružových filmom obalených tabliet (aktívnych tabliet):*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,02 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenonu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 44 mg.

*4 biele placebo (neaktívne) filmom obalené tablety:*

Tableta neobsahuje liečivá.

Pomocná látka so známym účinkom: bezvodá laktóza 89,5 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Aktívna tableta je ružová okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 5,7 mm.

Placebo tableta je biela okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 5,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku AXIA DAILY 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 DAILY 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 DAILY 0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety**

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, podľa potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí naznačenom na blistrovom balení. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe

nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho blistra sa začína nasledujúci deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho blistra. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne začína na 2. - 3. deň po začatí užívania placebo tabliet (posledný rad) a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho blistra.

### **Ako začať s užívaním lieku AXIA DAILY 0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety**

- Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (v predchádzajúcom mesiaci).  
Užívanie tabliet sa musí začať v 1. 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 prednostne začať užívať liek AXIA DAILY nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúceho COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúceho COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať liek AXIA DAILY najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.
- Prechod z metódy obsahujúcej iba gestagén (tableta obsahujúca iba gestagén, injekcia, implantát) alebo vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS).  
Žena môže prejsť z tablety obsahujúcej iba gestagén na užívanie lieku AXIA DAILY kedykoľvek (z implantátu alebo z IUS v deň ich odstránenia, z injekcie v deň, kedy má byť aplikovaná ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch má byť poučená aby používala navyše bariérovú metódu počas prvých 7 dní užívania tabliet.
- Užívanie po potrate v prvom trimestri.  
Žena môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.
- Užívanie po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri.  
Ženu treba poučiť, aby začala užívať tablety medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne neskôr, má byť poučená, aby používala navyše bariérovú metódu počas prvých 7 dní užívania tabliet. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) vylúčiť gravidita alebo musí žena počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

### **Postup pri vynechaní tabliet**

Placebo tablety z posledného (štvrtého) radu blistra sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet. Nasledovné odporúčanie sa vzťahuje len na **vynechanie aktívnych tabliet**:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Používateľka má užiť tabletu hneď ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 24 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Odporúčaný interval užívania tabliet bez hormónov je 4 dni, užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

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

- 1.-7. deň

Používateľka 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. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, akou je kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, má sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- 8.-14. deň

Používateľka 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 siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

- 15.-24. deň

Vzhľadom na nastávajúcu fázu užívania placebo tabliet je nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety používateľka užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má používateľka zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka 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, až kým nedoužíva aktívne tablety. Štyri placebo tablety z posledného radu sa musia odstrániť. Okamžite sa musí začať užívanie z nasledujúceho blisterového balenia. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých aktívnych tabliet z druhého blistera, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasne používaného blisterového balenia. Potom musí užívať placebo tablety z posledného radu počas až 4 dní vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne pokračuje v užívaní z ďalšieho blisterového balenia.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia vo fáze užívania placebo tabliet, má sa zväžiť možnosť gravidity.

### **Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová

tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 24 hodín, postupuje sa podľa pokynov ohľadom vynechaných tabliet, uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť svoju zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

### **Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Ak si žena praje oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia lieku AXIA DAILY bez užívania placebo tabliet zo súčasne používaného blistra. Oddaľovať menštruáciu možno tak dlho ako si praje až do doužívania aktívnych tabliet z druhého blistra. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie lieku AXIA DAILY.

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

### ***Dodatočné informácie o použití u osobitných populácií***

#### *Pediatrická populácia*

AXIA DAILY je indikovaná až po menarché.

#### *Staršie pacientky*

AXIA DAILY nie je indikovaná po menopauze.

#### *Pacientky s poruchou funkcie pečene*

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

#### *Pacientky s poruchou funkcie obličiek*

AXIA DAILY 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 (Combined hormonal contraceptives, CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania CHC, užívanie sa má okamžite prerušiť.

- 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 cievnyymi symptómami,
  - závažná hypertenzia,
  - závažná dyslipoproteínémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenevých funkcií na referenčné hodnoty
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhanie obličiek
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liek AXIA DAILY je kontraindikovaný na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s 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 DAILY 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 DAILY.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE, sa má užívanie CHC 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 AXIA DAILY, 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 DAILY, 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 CHC 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 sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6<sup>2</sup> ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

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

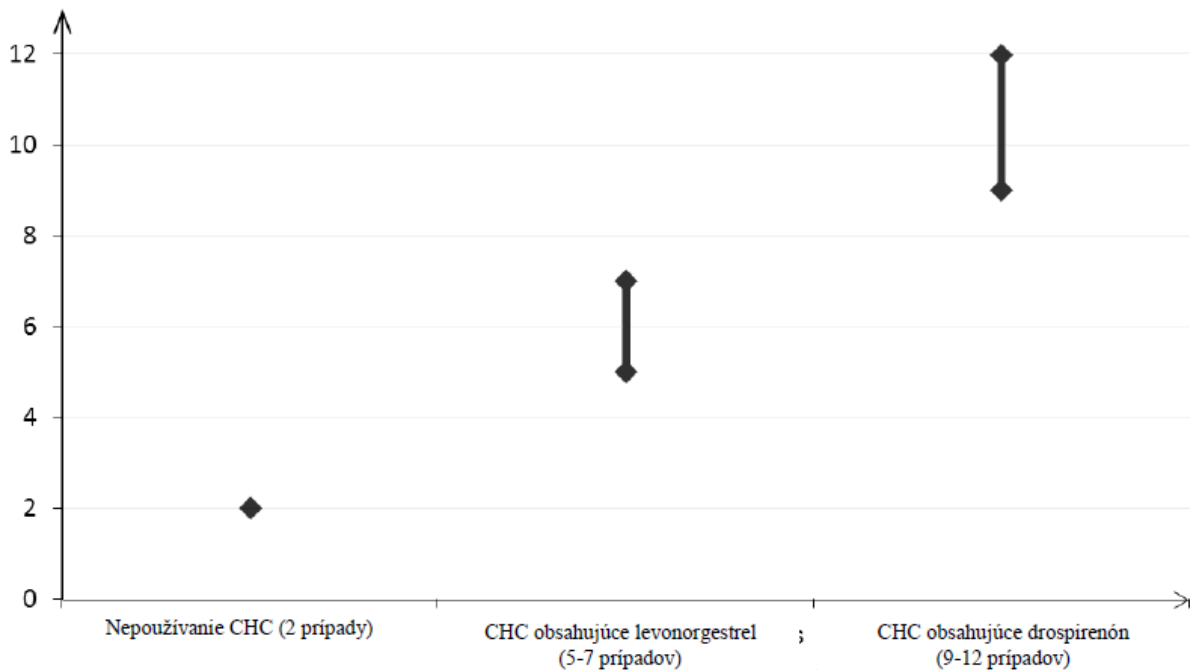
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

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

<sup>2</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) 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 pečňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### Rizikové faktory vzniku VTE

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

AXIA DAILY 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**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväziť, 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 tablety (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 DAILY nepreruší včas, má sa zväziť 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 krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť 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 užíva CHC.

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, sčervenenie 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 CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). AXIA DAILY 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, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

#### **Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
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 <sup>2</sup> ).	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 sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých používateľiek COC (> 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papiloma vírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) rakoviny prsníka diagnostikovanej 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 používateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

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

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

#### • **Ostatné stavy**

Gestagénová zložka lieku AXIA DAILY je antagonist aldosterónu s kálium šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie koncentrácií draslíka. V klinickej štúdií sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek a súbežne užívajúcich lieky šetriace draslík koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nevýznamne zvýšili. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a k hornej hranici sa blížiacimi hodnotami draslíka v sére pred liečbou, a najmä pri súbežnom podávaní liekov šetriacich draslík, sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou, alebo 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, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo významne 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 normotenzné hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou aj v súvislosti s užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žľožové 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.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych alebo chronických poruchách pečenej funkcie až do času, kým sa markery pečenej funkcie vrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus, užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus 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, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Používateľky 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 DAILY obsahuje laktózu a sodík**

Každá ružová tableta tohto lieku obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy, každá biela tableta obsahuje 89,5 mg bezvodnej laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením lieku AXIA DAILY 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 DAILY 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.

#### **Znížená účinnosť**

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechajú aktívne tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

### **Znížená kontrola cyklu**

Pri užívaní ktoréhokolvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), 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, má sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas fázy užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je používateľka gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

- Vplyv ďalších liekov na užívanie lieku AXIA DAILY

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 antikoncepcnej ochrany.

#### *Manažment*

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

#### *Krátkodobá liečba*

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu kontracepcie 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 aktívnych tabliet v COC balení, placebo tablety sa musia vyradiť a hneď sa má začať používať ďalšie COC balenie.

#### *Dlhodobá liečba*

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

V literatúre boli uvedené nasledujúce interakcie.

*Látky zvyšujúce klírens COC (znížená 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 kontracepcie.

*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 drospirenónu (3 mg/deň)/etinylestradiolu (0,02 mg/deň), súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu počas 10 dní zvýšilo AUC (0-24 hodín) drospirenónu 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.

- Vplyv lieku AXIA DAILY na užívanie iných liekov

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

Vychádzajúc z *in vivo* interakčných štúdií s dobrovoľníkmi, užívajúcimi perorálne omeprazol, simvastatín a midazolam ako označené substráty, klinicky významná interakcia drospirenónu v 3 mg dávkach s cytochrómom P450 sprostredkovaným 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 (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (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 sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto užívateľky lieku AXIA DAILY musia pred začatím liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo nehormonálne metódy). AXIA DAILY sa môže opätovne začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

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

- Iné druhy interakcií
- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenejých, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych 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 referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením drospirenón zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Liek AXIA DAILY nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania lieku AXIA DAILY dôjde ku gravidite, liek 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 nedopatrením užívaná počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku 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 ohľadom užívania lieku AXIA DAILY počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia lieku AXIA DAILY na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

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

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

AXIA DAILY je indikovaný na zabránenie otehotnenia. Informácie na obnovenie plodnosti, pozri časť 5.1.

#### **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 alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Informácie o závažných nežiaducich účinkoch vyskytujúcich sa u používateľiek COC nájdete aj v časti 4.4.

V priebehu užívania lieku AXIA DAILY boli hlásené nasledovné nežiaduce liekové reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA system organ classes, MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z

údajov z klinických skúšaní. Na popis určitej reakcie a jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA.

**Nežiaduce liekové reakcie, ktoré súviseli s používaním lieku AXIA DAILY ako perorálnej antikoncepcie alebo na liečbu stredne závažného *acne vulgaris* podľa tried orgánových systémov MedDRA a terminológie MedDRA**

Trieda orgánového systému (MedDRA verzia 9.1)	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)
Infekcie a nákazy			kandidóza	
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia trombocytémia	
Poruchy imunitného systému			alergické reakcie	precitlivenosť, exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému			poruchy endokrinného systému	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšená chuť do jedla anorexia hyperkaliémia hyponatriémia	
Psychické poruchy	emocionálna labilita	depresia nervozita somnia	anorgazmia insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat parestézia	vertigo tremor	
Poruchy oka			konjunktivitída suché oči ochorenia oka	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia	
Poruchy ciev		migréna kľúčové žily hypertenzia	venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE) flebitída cievne poruchy epistaxia synkopa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	bolesť brucha vracanie dyspepsia flatulencia gastritída hnačka	zväčšené brucho gastrointestinálna porucha pocit plnosti žalúdka a čriev hiátová hernia orálna kandidóza zápcha sucho v ústach	

<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			bolesť žlčníka a žľčovodov cholecystitída	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		akné pruritus vyrážka	chloazma ekzém alopécia akneiformná dermatitída suchá koža erythema nodosum hypertrichóza poruchy kože kožné strie kontaktná dermatitída fotosenzitívna dermatitída kožné uzlíky	erythema multiforme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		bolesť chrbta bolesť končatín svalové kŕče		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	bolesť prsníkov metrorágia* amenorea	vaginálna kandidóza bolesť v panve zväčšenie prsníkov fibrocystové prsníky krvácanie z maternice/pošvy* výtok z pohlavných orgánov návaly horúčavy vaginítída menštruačné poruchy dysmenorea hypomenorea menorágia suchosť v pošve podozrivý nález pri Papovom teste znížené libido	dyspareunia vulvovaginitída krvácanie po pohlavnom styku krvácanie z vysadenia cysty v prsníkoch hyperplázia prsníkov neoplazmy prsníkov polypy v krčku maternice atrofia endometria ovariálne cysty zväčšenie maternice	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		asténia zvýšené potenie edém (generalizovaný edém, periférny edém, edém tváre)	nevoľnosť	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti	

\* nepravidelnosti krvácania zvyčajne vymiznú pokračovaním liečby

### **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:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, u 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 na referenčné hodnoty.

U používateľiek perorálnej antikoncepcie 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. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

#### *Interakcie*

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (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 liekom AXIA DAILY ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou, sa môžu v prípade predávkovania aktívnymi tabletami vyskytnúť tieto príznaky nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. 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 metódy: 0,41 (95 % obojstranný interval spoľahlivosti, horná medza: 0,85)  
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,80 (95% obojstranný interval spoľahlivosti, horná medza: 1,30).

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

Počas štúdie trvajúcej tri cykly, a ktorá sledovala inhibíciu ovulácie a porovnávala podávanie drospirenonu 3 mg/etinylestradiolu 0,020 mg v 24 dennom dávkovacom režime oproti 21 dennému dávkovaciemu režimu, vykázal 24 denný režim väčšie potlačenie vývoja folikulov. Po zámerne



vyvolaných chybách dávkovania počas tretieho cyklu liečby sa u vyššieho počtu žien s 21 denným režimom preukázala ováriálna aktivita, vrátane výskytu ovulácie v porovnaní so ženami s 24 denným režimom. Ovariálna aktivita sa počas cyklu po ukončení liečby vrátila na úroveň pred začatím liečby u 91,8 % žien s 24 denným režimom.

AXIA DAILY 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 DAILY vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

Na posúdenie účinnosti a bezpečnosti lieku AXIA DAILY u žien so stredne ťažkým acne vulgaris sa vykonali dve multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie.

Po šiestich mesiacoch liečby liekom AXIA DAILY v porovnaní s placebom bola preukázaná štatisticky významne väčšia 15,6 %-ná (49,3 % verzus 33,7 %) redukcia zápalových lézií, 18,5 %-ná (40,6 % verzus 22,1 %) nezápalových lézií a 16,5 %-ná (44,6 % verzus 28,1 %) celkového počtu lézií. Okrem toho vyššie percento jedincov 11,8 % (18,6 % verzus 6,8 %) malo hodnotenie pleti „čistá“ alebo „takmer čistá“ podľa škály ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## **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 podaní. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85%. Súbežné podanie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

#### Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové koncentrácie drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 h. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulín, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulín, 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 rozsiahlo metabolizuje. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, vytvorený redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón je tiež predmetom oxidačného metabolizmu, katalyzovaného CYP3A4.

*In vitro*, je drospirenón schopný slabo až stredne inhibovať CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 enzýmy cytochrómu P450.

#### 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. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 h.

### Rovnovážny stav

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

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Vplyv poškodených obličiek*

U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CL<sub>Cr</sub> 50-80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu v sére boli v priemere o 37% vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CL<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenonom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym až stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

#### *Vplyv poškodenej pečene*

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

#### *Etnické skupiny*

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a používateľkami bielej rasy.

### Etinylestradiol

#### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol plazmatickej koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahne za 1-2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60%. Súbežné prijímanie potravy znížilo biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25% skúmaných jedincov, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

#### Distribúcia

Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna distribučná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5%) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a globulínu viažuceho kortikoidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha významnému črevnému a hepatálnemu first-pass metabolizmu. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale 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* je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, práve tak ako na mechanizme založený inhibítor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

### Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia 2,0 až 2,3-násobne.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Na laboratórnych zvieratách sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity odhalili na zvieratách embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri podaní dávok prekračujúcich dávky pri užívaní lieku AXIA DAILY sa pozorovalo pôsobenie na pohlavné diferencovanie na plodoch potkanov, ale nie u opíc. Štúdie o hodnotení environmentálneho rizika preukázali, že etinylestradiol a drospirenon majú potenciál predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Aktívne filmom obalené tablety (ružové):**

- **Jadro tablety:**
  - monohydrát laktózy
  - predželatinovaný škrob (kukuričný)
  - povidón K-30 (E 1201)
  - sodná soľ kroskarmelózy
  - 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)
  - červený oxid železitý (E 172)
  - čierny oxid železitý (E 172)

#### **Placebo filmom obalené tablety (biele)**

- **Jadro tablety:**
  - bezvodá laktóza
  - povidón K-30 (E 1201)
  - stearát horečnatý (E 470b)

- **Filmový obal tablety:**
  - polyvinylalkohol
  - oxid titaničitý (E 171)
  - makrogol 3350
  - mastenec (E 553b)

## **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 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych tabliet plus 4 placebo tablety)

3 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych tabliet plus 4 placebo tablety)

6 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych tabliet plus 4 placebo tablety)

13 x 28 filmom obalených tabliet (24 aktívnych tabliet plus 4 placebo tablety)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). 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**

17/0202/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. júna 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. januára 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

