

SUBSTANCJE CZYNNNE	Produkt leczniczy złożony: zawierający 0,03 mg etynyloestradiolu (<i>Ethinylestradiolum</i>) i 2 mg dienogestu (<i>Dienogestum</i>).
GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkty złożone. Kod ATC: G03AA 16
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	AXXON Sp. z o.o. ul. Puławska 314 02-819 Warszawa
NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM	Astha, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

VI.2. Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron (dienogest - DNG) oraz estrogen (etynyloestradiol - EE) są wskazane w zapobieganiu ciąży u kobiet, które podjęły decyzję o stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych jako metody antykoncepcji.

Docelową populacją są kobiety w wieku rozrodczym. W Stanach Zjednoczonych jest 60 milionów kobiet w wieku rozrodczym, z czego około 64% stosuje różne metody zapobiegania ciąży. Złożone doustne środki antykoncepcyjne, ze względu na swoją dużą skuteczność, łatwość stosowania, minimalne działania niepożądane oraz właściwą kontrolę cyklu menstruacyjnego są najpopularniejszą odwracalną metodą zapobiegania ciąży.

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Złożone doustne środki antykoncepcyjne hamują miesiączkowanie i są przeznaczone do stosowania u kobiet w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży. Charakterystyczne dla antykoncepcji hormonalnej są: samokontrola użytkownika, wysoka skuteczność w połączeniu z niewielkim odsetkiem niepowodzeń w stosowaniu.

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Profil bezpieczeństwa doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron (dienogest - DNG) oraz estrogen (etynyloestradiol - EE) jest dobrze znany i podobny do innych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Hormonalne środki antykoncepcyjne są dobrze

tolerowane i przeprowadzono wystarczającą liczbę badań klinicznych, do których włączono docelową populację pacjentek (kobiety w wieku rozrodczym).

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające progesteron (dienogest - DNG) oraz estrogen (etynyloestradiol - EE) są przeciwwskazane u kobiet z ciężkimi schorzeniami wątroby lub nerek. W odniesieniu do wieku pacjentek, złożone doustne środki antykoncepcyjne są wskazane do stosowania tylko u kobiet przed okresem pokwitania oraz po menopauzie.

W odniesieniu do różnych grup etnicznych, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron (dienogest - DNG) oraz estrogen (etynyloestradiol - EE) pomiędzy kobietami pochodzącymi z Japonii i kobietami rasy kaukaskiej, w związku z tym nie należy się spodziewać różnic w skuteczności tych produktów leczniczych.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących kwestii bezpieczeństwa

RYZYKO	CO WIADOMO	MOŻLIWOŚCI ZAPOBIEGANIA
<p>Zator naczyń żylnych (zakrzepica żylna)</p>	<p>Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Astha w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 4 tygodnie lub więcej. U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie</p>	<p>Jeśli pacjentka zauważy którykolwiek z tych objawów, powinna natychmiast przerwać przyjmowanie leku Astha i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deepvein thrombosis, DVT) mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze; - ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia; - zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; - czerwona lub przebarwiona skóra nogi. <p>Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu; - nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem; - ostry ból w klatce piersiowej; - ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy; - przyspieszone lub nieregularne bicie serca. <p>Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane</p>

	<p>większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).</p> <p>Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (<50 µgetynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.</p> <p>Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 61 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.</p> <p>Dotychczas nie ustalono, jak odnosi się ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających dienogest w połączeniu z estradiolem do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających niskie dawki lewonorgestrelu.</p> <p>Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.</p> <p>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.</p> <p>U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.</p> <p>Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych</p> <p>Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m²) • Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz 	<p>jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).</p> <p>Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.</p> <p>Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.</p> <p>Nie należy zażywać tabletek i skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjentki występują zaburzenia krzepnięcia krwi (np. niedobór białka C).</p> <p>Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Astha w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Astha jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych. Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy</p>
--	---	--

	<p>(Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia). • Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata) • Wiek (szczególnie powyżej 35 lat) 	<p>przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.</p>
<p>Zator naczyń tętniczych (zakrzepica tętnicza) i incydenty mózgowo-naczyniowe</p>	<p>Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.</p> <p>Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej</p> <p>Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek (szczególnie w wieku powyżej 35 lat) • Palenie • Nadciśnienie tętnicze • Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m²) • Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia). • Migrena • Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń (Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady 	<p>Jeśli pacjentka zauważy którykolwiek z tych objawów, powinna natychmiast przerwać przyjmowanie leku Astha i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała; - nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji; - nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem; - nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach; - nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny; - utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek. <p>Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwinnym (ang. transientischaemic attack, TIA). Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ból, uczucie dyskomfortu, o ciężkości, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;

	<p>zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka; - uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia; - pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy; - skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu; - przyspieszone lub nieregularne bicie serca. <p>Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Astha w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Astha jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej. Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.</p>
<p>Rak piersi</p>	<p>U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje niewielkie zwiększenie względnego ryzyka (WR = 1.24) raka piersi, chociaż nie ustalono pewnego związku przyczynowo-skutkowego. Ryzyko to</p>	<p>Nie należy stosować tabletek, jeśli pacjentka ma (lub kiedykolwiek miała) nowotwór piersi.</p>

	stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po podstawieniu tabletek antykoncepcyjnych. To potencjalne zwiększenie ryzyka jest szczególnie ważne u pacjentek z nowotworami narządów płciowych lub piersi, o potwierdzonej lub podejrzewanej etiologii zależnej od steroidowych hormonów płciowych.	
<i>Łagodne i złośliwe guzy wątroby</i>	Bardzo rzadko, u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano występowanie łagodnych lub nawet złośliwych guzów wątroby.	Nie należy stosować tabletek, jeśli pacjentka ma (lub kiedykolwiek miała) nowotwór wątroby. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia nagłego i silnego bólu brzucha.
<i>Zaburzenia czynności wątroby</i>	Klirens po podaniu doustnym (CL/F) u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby był zmniejszony o około 50%.	Jeśli wystąpią ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, może być konieczne odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych aż do powrotu do normy wątrobowych wskaźników laboratoryjnych.
<i>Zapalenie trzustki</i>	U kobiet z hipertriglicydemią lub niekontrolowaną dyslipidemią przyjmujących środki antykoncepcyjne, występuje potencjalne ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.	Jeśli u pacjentki występuje hipertriglicydemia lub niekontrolowana dyslipidemia, należy skontaktować się z lekarzem.
<i>Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi</i>	Wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze) jest chorobą, która może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepu w naczyniach tętniczych.	Nie należy stosować tabletek i należy skontaktować się z lekarzem jeśli pacjentka ma wysokie ciśnienie tętnicze krwi.
<i>Wpływ na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy</i>	Wystąpienie lub zaostrzenie tego stanu klinicznego zgłaszano zarówno u kobiet w ciąży, jak i stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, chociaż brak jest jednoznacznych dowodów na powiązanie tego schorzenia ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.	Ze względu na znaczenie kliniczne tej choroby, należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko pogorszenia w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Ważne potencjalne ryzyko

RYZYKO	CO WIADOMO	MOŻLIWOŚĆ ZAPOBIEGANIA
<i>Rak szyjki macicy</i>	W niektórych badaniach klinicznych, u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (> 5 lat) zgłaszano występowanie raka szyjki macicy. Niemniej jednak, te doniesienia są kontrowersyjne w aspekcie wpływu innych czynników ryzyka, takich jak zakażenie HPV, czyli wirusem brodawczaka ludzkiego. Nie ustalono względnego ryzyka.	Nie należy stosować tabletek, jeśli pacjentka choruje (lub kiedykolwiek chorowała) na raka jajnika.

	To potencjalne zwiększenie ryzyka jest szczególnie ważne u pacjentek z nowotworami narządów płciowych lub piersi, o potwierdzonej lub podejrzewanej etiologii zależnej od steroidowych hormonów płciowych.	
Pogorszenie endogennej depresji	U pacjentek stosujących tabletki może dojść do wystąpienia lub pogorszenia depresji lub wahania nastroju.	W przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy skonsultować się z lekarzem.
Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego	U pacjentek stosujących tabletki może dojść do wystąpienia lub pogorszenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.	W przypadku wystąpienia pogorszenia należy skonsultować się z lekarzem.
Oporność na insulinę	U pacjentek stosujących tabletki może dojść do wystąpienia lub pogorszenia cukrzycy.	Jeśli pacjentka choruje na cukrzycę, należy skonsultować się z lekarzem.
Hiperkalemia	Jednoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających DRSP i produkty lecznicze oszczędzające potas może potencjalnie powodować ryzyko wystąpienia hiperkalemii, głównie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Wysokie stężenie potasu w osoczu może prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem zdarzeń dotyczących serca.	Należy skontaktować się z lekarzem, w przypadku zwiększenia stężenia potasu.
Stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią	<p><u>Ciąża</u> Produkt leczniczy Astha jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Wyniki rozległych badań epidemiologicznych z doustnymi złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiolnie wykazały wzrostu ryzyka występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, a większość dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wykazało działania teratogennego na płód w razie przypadkowego przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych podczas wczesnej ciąży. na ten temat. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozmnażanie.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Doustne złożone środki antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią, poprzez zmniejszenie ilości wytwarzanego mleka i jego składu. Dlatego ogólnie nie zaleca się stosowania doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i</p>	Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Astha, należy przerwać jego dalsze przyjmowanie. Należy przerwać stosowanie leku Astha podczas karmienia piersią.

	jego metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego. Te ilości mogą wpływać na dziecko.	
<i>Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</i>	Astha może być stosowana po wystąpieniu pierwszej miesiączki.	Nie dotyczy

Ważne brakujące informacje

Nie zidentyfikowano żadnych informacji.

VI.2.5 Podsumowanie działań dotyczących minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem –produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy.