Orlifique *(Levonorgestrelum, Ethinyloestradiolum)*. **Skład i postać:** Każda różowa tabletka powlekana zawiera 0,10 mg lewonorgestrelu i 0,02 mg etynyloestradiolu.: Każda różowa tabletka powlekana zawiera 89,38 mg laktozy bezwodnej. Otoczka tabletki zawiera lak czerwieni Allura (E129), lak indygotyny (E132) i lecytynę sojową. Białe tabletki (tabletki placebo) nie zawierają substancji czynnych. Każda biała tabletka powlekana zawiera 89,50 mg laktozy bezwodnej. Tabletka powlekana. Tabletki z substancjami czynnymi: różowe, okrągłe tabletki o średnicy 5,7 mm. Tabletki placebo: białe, okrągłe tabletki o średnicy 5,7 mm. **Wskazania:** Antykoncepcja doustna. **Dawkowanie i sposób podawania:** Lek podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, zgodnie z kierunkiem podanym na blistrze, w razie konieczności popijając niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek jest ciągłe. Należy przyjmować codziennie jedną tabletkę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj rozpoczyna się drugiego lub trzeciego dnia od rozpoczęcia przyjmowania tabletek placebo i może nie skończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania. Jak rozpocząć stosowanie tabletek Orlifique. Jeżeli nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu). Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w I. dniu cyklu miesiączkowego (czyli pierwszego dnia krwawienia miesiączkowego). Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, ang. Combined Oral Contraceptive - COC), system terapeutyczny dopochwowy, plaster transdermalny). Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Orlifique najlepiej następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne uprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w następnym dniu po zakończeniu zwykłej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania wcześniej systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego najlepiej rozpocząć w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby ich ponowne zaaplikowanie. Zmiana z metody zawierającej wyłącznie progestagen (doustna tabletka zawierająca wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub domacicznego systemu terapeutycznego uwalniającego progestagen (ang. Intrauterine System - IUS). Kobieta może dowolnego dnia przejść ze stosowania tabletek zawierających wyłącznie progestagen na stosowanie produktu leczniczego Orlifique (z implantu lub systemu wewnątrzmacicznego w dniu ich usunięcia, z produktu leczniczego podawanego w postaci iniekcji - w dniu przypadającym na kolejne podanie), jednak we wszystkich przypadkach przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek powinno się zalecać stosowanie dodatkowej antykoncepcyjnej metody mechanicznej. Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży. Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku stosowanie innych metod antykoncepcyjnych nie jest potrzebne. Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąż. Stosowanie tabletek należy rozpocząć w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak kobieta odbyła już stosunek płciowy, to przed rozpoczęciem stosowania złożonego, doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę albo zaczekać do momentu wystąpienia pierwszego krwawienia miesiączkowego. Karmienie piersią. Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość kobiecego mleka oraz zmieniać jego skład. Dlatego zazwyczaj nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko. Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek. Tabletki z ostatniego rzędu blistra to tabletki placebo (7 tabletek). W związku z tym pominięcie jednej z nich nie wpłynie na skuteczność produktu leczniczego Orlifique. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe zalecenia dotyczą tylko pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (pierwsze 21 tabletek w blistrze): Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki nie przekroczy 12 godzin, stopień ochrony przed ciążą pozostanie niezmieniony. Kobieta powinna wtedy przyjąć tabletkę możliwie jak najszybciej, a kolejne dawki powinna przyjąć o zwykłej porze. Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki przekroczy 12 godzin, stopień ochrony przed ciążą może się zmniejszyć. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek należy stosować następujące dwie podstawowe zasady: Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni. Odpowiednie zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik wymaga nieprzerwanego przyjmowania tabletek przez 7 dni. W związku z powyższym należy zalecić następujące postępowanie: Dzień 1-7. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. Ponadto, przez następne 7 dni należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywa. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto oraz im mniej czasu pozostało do rozpoczęcia okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę. Dzień 8-14. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. O ile pacjentka przyjmowała prawidłowo tabletki w ciągu 7 dni poprzedzających pierwsze pominięcie przyjęcia tabletki, nie ma konieczności stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka pominęła przyjęcie więcej niż jednej tabletki, należy zalecić jej stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni. Dzień 15-21. Ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej jest nieuniknione z powodu zbliżającego się okresu stosowania tabletek placebo. Jednakże zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej można zapobiec dostosowując schemat przyjmowania tabletek. Stosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że , nie ma potrzeby stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku, pacjentka powinna postępować według pierwszej z dwóch opcji oraz stosować dodatkowe środki ostrożności przez kolejne 7 dni. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze aż do wykorzystania tabletek z substancjami czynnymi. Siedem tabletek placebo z ostatniego rzędu należy pominąć. Kolejne opakowanie należy rozpocząć od razu. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, ale może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne w czasie przyjmowania tabletek. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego opakowania i zalecić stosowanie tabletek placebo przez 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie zalecić rozpoczęcie nowego opakowania. Jeśli pacjentka pominęła kilka tabletek, a podczas stosowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeżeli wymioty wystąpiły w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki z substancjami czynnymi należy przyjąć kolejną tabletkę możliwie jak najszybciej. Dodatkową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 12 godzin od zwykłej pory stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawki podane w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek". Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) tabletkę (tabletki) z innego opakowania. Jak opóźnić krwawienie z odstawieni. Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna rozpocząć nowe opakowanie produktu leczniczego Orlifique pomijając tabletki placebo z obecnie stosowanego opakowania.

Wystąpienie krwawienia można opóźnić o dowolny czas, ale nie dłużej niż do momentu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Orlifique należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo. Jeśli pacjentka chce przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie zbliżającego się okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy okres przerwy, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i że wystąpi krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia). **Przeciwwskazania:** Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COCs) nie należy stosować w przypadku występowania jakiejkolwiek z niżej wymienionych chorób. Jeżeli którakolwiek z chorób wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Nadwrażliwość na substancje czynne: lewonorgestrel, etynyloestradiol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Występowanie lub ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE). Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S. Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem. Duże ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka. Występowanie lub ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. arterial thromboembolism, ATE). Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, przebyta tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa). Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne występujące w przeszłości (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA). Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy). Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi występująca w przeszłości. Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak: cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi, ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka dyslipoproteinemia. Zapalenie trzustki lub występowanie w przeszłości takiej choroby, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią. Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych. Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych). Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od steroidów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi). Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy. Występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi. Nadwrażliwość na substancje czynne, soję, barwniki azowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Orlifique jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Jeżeli występują jakiekolwiek objawy lub czynniki ryzyka wymienione poniżej, należy dokonać oceny stosunku korzyści ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego w porównaniu do możliwego ryzyka indywidualnie dla każdej pacjentki i omówić wynik tej oceny z pacjentką zanim podejmie ona decyzję o rozpoczęciu stosowania tego produktu leczniczego. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem, który zdecyduje, czy należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Orlifique. Orlifique zawiera barwniki azowe - lak czerwieni Allura (E129) oraz lak z indygotyną (E132), które mogą powodować reakcje alergiczne. Obecność jednego poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka dotyczących wystąpienia odpowiednio choroby żylnej lub tętniczej może również stanowić przeciwwskazanie. Należy także wziąć pod uwagę możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentki stosujące złożony doustny środek antykoncepcyjny należy odpowiednio pouczyć, aby w razie wystąpienia objawów wskazujących na zakrzepicę powiadomiły lekarza. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy, należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Należy zastosować odpowiednią alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne produktów leczniczych stosowanych w terapii przeciwzakrzepowej (pochodne kumaryny). Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu. Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. combined hormonal contraceptive, CHC) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Decyzja o zastosowaniu produktu Orlifique powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Orlifique, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, oraz że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej. U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki. Szacuje się , że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków. U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie. Stosowanie produktu leczniczego Orlifique jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej. Jeśli u kobiety wstępuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników - w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej: Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m2 -ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI; jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka. Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka. W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu terapeutycznego dopochwowego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznawianie stosowania

produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Orlifique nie przerwano odpowiednio wcześnie. Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia). Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty. Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata. Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym. Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować: jednostronny obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze; ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia; zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi. Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować: nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu; nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwioplucie; ostry ból w klatce piersiowej; ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy; przyspieszone lub nieregularne bicie serca. Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu", „kaszel") są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn. Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast. Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE). Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne. Wiek (szczególnie w wieku powyżej 35 lat). Palenie - należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji. Nadciśnienie tętnicze. Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m2) - ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka. Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia) - jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty. Migrena - zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo- mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania. Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń - cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca i migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy. Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Objawy incydentu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować: nagłe 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. Przejściowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA). Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące: ból, dyskomfort, uczucie nacisku, ciężkości, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka; dyskomfort promieniujący do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka; uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia; pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy; skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu; przyspieszone lub nieregularne bicie serca. Nowotwory Niektóre badania epidemiologiczne wskazały, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, jednak nadal nie osiągnięto konsensusu, w jakim stopniu ma to związek ze skutkami zachowań seksualnych i innych czynników, takich jak ludzki wirus brodawczaka (HPV). Metaanaliza danych z 54 badań epidemiologicznych wskazuje na to, że u kobiet, które obecnie przyjmują złożone, doustne środki antykoncepcyjne występuje nieco większe ryzyko względne (RR = 1,24) zachorowania na raka piersi. To podwyższone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zakończeniu stosowania złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów dotyczących związków przyczynowych. Zaobserwowany schemat zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami tych produktów bądź połączeniem obu tych czynników. Nowotwory piersi rozpoznawane u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne były raczej mniej zaawansowane klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków. U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę guz wątroby. Inne stany Pacjentki z hipertriglicerydemią lub takimi zaburzeniami w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Pomimo że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano niewielki wzrost ciśnienia tętniczego, jednak tylko w nielicznych przypadkach stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego, który byłby klinicznie istotny. Wyłącznie w tych nielicznych przypadkach natychmiastowe odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest uzasadnione. Jeżeli w trakcie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczny wzrost ciśnienia tętniczego nie odpowiadają na odpowiednie leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W uzasadnionych przypadkach, jeśli podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego wartość ciśnienia tętniczego krwi została unormowana, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Zarówno w okresie ciąży jak i stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie następujących schorzeń, jednak nie potwierdzono ich związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczki i (lub) świądu związanego z

występowaniem cholestazy, kamieni żółciowych, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, zespołu hemolityczno-mocznicowego, pląsawicy Sydenhama, opryszczki ciężarnych, otosklerozy związanej z utratą słuchu, depresyjnego nastroju. Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które występowały wcześniej podczas ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych wymaga odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Pomimo że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz tolerancję glukozy, brak dowodów na konieczność zmiany schematu leczenia cukrzycy u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małe dawki substancji czynnych (<0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji, szczególnie początkowym okresie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie endogennej depresji, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia okrężnicy. Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem. Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Badania i konsultacje lekarskie. Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania produktu leczniczego Orlifique należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego oraz przeprowadzić badanie lekarskie, mając na uwadze przeciwwskazania oraz ostrzeżenia. Należy zwrócić uwagę kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żylnej i tętniczej, w tym na informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Orlifique na tle innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, informacje dotyczące objawów żylnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, informacje dotyczące znanych czynników ryzyka i sposobu postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również poinformować pacjentkę o konieczności dokładnego zapoznania się z treścią ulotki i zastosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań należy dobrać indywidualnie dla każdej kobiety oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Należy poinformować pacjentkę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. Zwiększenie aktywności ALT. Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Zmniejszenie skuteczności. Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletki z substancjami czynnymi, zaburzeń żołądka i jelit lub równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych. Zaburzenia cyklu miesiączkowego. Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być wiarygodna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzech cykli. W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niehormonalne oraz wykonać odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia zmian nowotworowych lub ciąży. Mogą one obejmować łyżeczkowanie jamy macicy. U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w okresie przyjmowania tabletek placebo. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny był stosowany zgodnie z zaleceniami, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jednakże, jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był stosowany zgodnie z zaleceniami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie z odstawienia nie wystąpiło dwukrotnie, należy wykluczyć ciążę przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. **Działania niepożądane:** Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest ból głowy (u 17-24% kobiet stosujących Orlifique). Odnotowano następujące działania niepożądane w okresie stosowania produktów złożonych zawierających etynyloestradiol i (lub) lewonorgestrel. Często (≥1/100 do <1/10); Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000). Zaburzenia oka: rzadko - nietolerancja soczewek kontaktowych. Zaburzenia żołądka i jelit: często - nudności, ból brzucha; niezbyt często - wymioty, biegunka. Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko – nadwrażliwość. Badania diagnostyczne: często - zwiększenie masy ciała; rzadko – zmniejszenie masy ciała. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niezbyt często - zatrzymanie płynów w organizmie. Zaburzenia układu nerwowego: często - ból głowy; niezbyt często – migrena. Zaburzenia psychiczne: często - depresyjny nastrój, zmienny nastrój; niezbyt często - zmniejszenie libido; rzadko - zwiększenie libido. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: często - wrażliwość piersi, ból piersi; niezbyt często - powiększenie piersi; rzadko - wydzielina z piersi, upławy. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: niezbyt często - wysypka, pokrzywka; rzadko - rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy. Zaburzenia naczyniowe: rzadko - zakrzepica żył, zakrzepica tętnic. U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żylnej oraz zatorowości płucnej. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane: żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze, nowotwory wątroby, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, pląsawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna. Częstość przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 22373 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2020.02.28.