

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Axira 35 filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg ciproteronacetata i 0,035 mg etinilestradiola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 47,17 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Axira 35 filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne žute do žutosmeđe filmom obložene tablete, promjera 5,9 – 6,3 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje umjerenih do teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa ili bez seboreje) i/ili hirsutizmom, u žena reproduktivne dobi.
- Za liječenje akni Axira 35 filmom obložene tablete se smiju koristiti tek kad se lokalno liječenje ili sistemska liječenja antibioticima pokažu neuspješnima.  
Kako su Axira 35 filmom obložene tablete također hormonski kontraceptiv, ne smiju se koristiti u kombinaciji s drugim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.3.).

#### *Pažnja:*

Iako Axira 35 filmom obložene tablete imaju i kontracepcijsko djelovanje, ne smije ih se primjenjivati isključivo za kontrolu začeca, nego se smiju primjenjivati samo u žena koje trebaju liječenje uslijed gore opisanih simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene (vidjeti također dijelove: 4.3. i 4.8. Za informacije o trajanju liječenja vidjeti dio 4.2.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Axira 35 filmom obložene tablete inhibiraju ovulaciju te na taj način sprječavaju začeca. Bolesnice koje uzimaju Axira 35 filmom obložene tablete ne smiju uzimati dodatne hormonske kontraceptive, jer će time biti izložene prevelikoj dozi hormona koja nije potrebna za učinkovitu kontracepciju. Iz istog razloga žene koje žele zatrudnjeti ne smiju uzimati Axira 35 filmom obložene tablete.

Axira 35 filmom obložene tablete valja uzimati redovno kako bi se postigao odgovarajući terapijski učinak te učinkovita kontracepcijska zaštita.

## Doziranje

### Kako uzimati Axira 35 filmom obložene tablete

Filmom obložene tablete se moraju uzimati svaki dan prema redosljedu navedenom na pakiranju i otprilike u isto vrijeme te, ako je potrebno, s nešto tekućine. Dnevno se uzima po jedna obložena tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevne stanke, tijekom koje obično dolazi do krvarenja. Ono obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje obložene tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećega pakiranja.

Kontracepcijska zaštita počinje prvi dan uzimanja tableta te se nastavlja tijekom sedmodnevne stanke. Istodobno uzimanje hormonskih kontraceptiva stoga mora biti prekinuto.

### Kako početi uzimati Axira 35 filmom obložene tablete

- *Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)*

S uzimanjem filmom obloženih tableta treba početi prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja). Moguće je započeti uzimanje između drugog i petog dana, no tijekom prvog ciklusa preporuča se primjena dodatne mehaničke metode zaštite prvih sedam dana uzimanja tableta.

Samo žene s amenorejom odmah počinju s liječenjem koje im je propisao liječnik; u tom slučaju prvi dan uzimanja tableta je i prvi dan ciklusa te je primjena nastavljena sukladno preporukama.

- *Prelazak s uzimanja kombiniranog hormonskog oralnog kontraceptiva ili primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera*

Poželjno je da žena počne uzimati Axira 35 filmom obložene tablete dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodnog kombiniranog pripravka koji sadrži djelatnu tvar, ali najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja neuzimanja tableta odnosno dan nakon uzimanja posljednje tablete prethodno uzimanog kontraceptiva koji ne sadrži djelatnu tvar. U slučaju korištenja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera poželjno je da žena počne uzimati Axira 35 na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera iz pakiranja jednog ciklusa, ali najkasnije na dan kada bi trebala biti sljedeća aplikacija.

- *Prelazak s metoda koje sadrže samo progestagen (minipilula, injekcija, implantat) ili s intrauterinoga sustava (IUS) koji otpušta progestagen*

Ako je korisnica prethodno uzimala tabletu koja sadrži samo progestagen, može početi s uzimanjem Axira 35 filmom obložene tablete bilo kojeg dana (prelazak s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme kada bi bila sljedeća injekcija). Ipak, u svim navedenim slučajevima potrebna je primjena dodatne mehaničke metode zaštite od začeća tijekom prvih sedam dana uzimanja filmom obloženih tableta.

- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

Žena može s uporabom početi odmah. U tom slučaju ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

S uzimanjem filmom obloženih tableta treba započeti od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako se s uzimanjem tableta započne kasnije, valja primijeniti dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja obloženih tableta. Ipak, ako je već došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije primjene Axira 35 filmom obložene tablete ili valja pričekati prvu mjesečnicu.

Za primjenu u dojenju, vidjeti dio 4.6.

### Trajanje uzimanja

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika.

Trajanje uzimanja ovisi o težini simptoma povezanih s osjetljivošću na androgene te njihovu reagiranju na liječenje. Očekuje se kompletna remisija akni najčešće nakon nekoliko mjeseci liječenja, no u težim slučajevima može proći i dulje vrijeme prije nego se vidi potpuno poboljšanje.

Preporučuje se završiti liječenje Axira 35 filmom obloženim tabletama 3 do 4 ciklusa nakon što su se simptomi zadovoljavajuće povukli te ne nastavljati primjenu samo radi kontracepcijskog učinka. Liječenje Axira 35 filmom obloženim tabletama može se ponoviti ukoliko se androgeni simptomi ponovno jave. U ovom slučaju je potrebno razmotriti rano ponovno uvođenje liječenja. U slučaju ponovnog uvođenja liječenja lijekom Axira 35 (a ukoliko je prošlo 4 ili više tjedana bez primjene tableta), potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od venske tromboembolije (vidjeti dio 4.4.).

Ako se u slučaju teškog oblika akni ili seboreje koji su liječeni najmanje 6 mjeseci te u slučaju hirsutizma koji su liječeni najmanje 12 mjeseci ne postignu rezultati ili zadovoljavajući rezultati liječenja, valja ponovno razmotriti koncept liječenja.

Nakon što su se povukli simptomi povezani s osjetljivošću na androgene, u žena u kojih je potrebno nastaviti kontracepciju potrebno je prijeći na niskodozirne oralne kontraceptive.

#### Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta

Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene tablete Axira 35, kontracepcijska zaštita nije smanjena. U tom slučaju korisnica mora uzeti tabletu čim se sjeti, te nastaviti s uzimanjem ostalih tableta u uobičajeno vrijeme. Ako je prošlo više od 12 sati od propuštene tablete Axira 35, kontracepcijska zaštita više nije pouzdana.

Postupanje u slučaju propuštenih obloženih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje filmom obloženih tableta nikada ne smije biti prekinuto dulje od sedam dana.
2. Kako bi se postigla prikladna kontracepcijska zaštita, potrebno je sedam dana neprekinuta uzimanja obloženih tableta da se održi prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi mogu se dati ovi savjeti:

##### • Prvi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu filmom obloženu tabletu što je moguće prije, čak i ako to znači uzimanje dvije filmom obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje filmom obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno, mehaničku zaštitu, primjerice prezervativ, treba primjenjivati sljedećih sedam dana. Ako je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih filmom obloženih tableta u danima bližim razdoblju kad se tablete ne uzimaju, znači i veću mogućnost trudnoće.

##### • Drugi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu filmom obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje filmom obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala filmom obložene tablete u sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije. Ipak, ako to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne filmom obložene tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

##### • Treći tjedan

Radi neizbježnog predstojećega razdoblja neuzimanja filmom obloženih tableta, nemoguće je jamčiti potpunu kontracepcijsku zaštitu. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja filmom obloženih tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Uz pristanak na bilo koju od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su filmom

obložene tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu filmom obloženu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije filmom obložene tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje filmom obloženih tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno nema razdoblja neuzimanja tableta između pakiranja. Nije vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja obloženih tableta.

2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje filmom obloženih tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti filmom obloženu tabletu, te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti filmom obloženu tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

#### Izostanak krvarenja

Ako nije došlo do krvarenja, ne smije se nastaviti s primjenom Axira 35 sve dok se sa sigurnošću ne isključi trudnoća.

#### Postupanje u slučaju intermenstrualnog krvarenja

Kao i kod drugih kombiniranih oralnih kontraceptiva, prilikom primjene Axira 35 može se javiti neredovito krvarenje (točkasto ili probojno), posebice tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga je značajno napraviti procjenu nepravilnog krvarenja tek nakon perioda prilagodbe od otprilike tri ciklusa.

Ako se nepravilno krvarenje ne povlači ili se pojavi nakon prethodno pravilnih ciklusa, potrebno je uzeti u obzir nehormonalne uzroke te je potrebno učiniti detaljan pregled kako bi se isključile malignosti ili trudnoća. Ovo može uključivati i kiretažu.

#### Savjet u slučaju povraćanja ili teškog proljeva

Povraćanje i proljev mogu smanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva zbog sprječavanja potpune apsorpcije djelatnih tvari. U tom slučaju potrebno je primijeniti dodatne (mehaničke) mjere kontracepcije (uz iznimku Knaus-Ogino kalendarske metode i metode mjerenja temperature). Ako dođe do povraćanja ili teškog proljeva u prva tri do četiri sata nakon uzimanja filmom obložene tablete, potrebno je uzeti novu tabletu što je prije moguće. Novu tabletu je potrebno uzeti ako je moguće unutar 12 sati od uobičajenog uzimanja tablete. Ukoliko je prošlo više od 12 sati može se primijeniti savjet u slučaju propuštenog uzimanja tableta naveden u dijelu *Postupanje u slučaju propuštenog uzimanja obloženih tableta*. Ako korisnica ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije primjenjivo. Axira 35 nisu indicirane nakon menopauze.

##### *Pedijatrijska populacija*

Axira 35 su indicirane samo nakon prve menstruacije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Axira 35 su kontraindicirane u žena s teškom bolesti jetre sve dok se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu. Vidjeti dio 4.3.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Axira 35 nisu ispitivane u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za promjenom liječenja u ovoj populaciji bolesnika.

### **Način primjene**

Kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lijekovi koji sadrže kombinaciju estrogen/progestagen ne smiju se primjenjivati u slučaju niže navedenih stanja. Ako se neko od tih stanja pojavi po prvi puta tijekom njihove primjene, potrebno je odmah prekinuti uzimanje lijeka.

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- individualna ili obiteljska anamneza poznate idiopatske venske tromboembolije (VTE) (obiteljska anamneza je povezana s pojavom VTE u relativno mladoj dobi u braće ili roditelja)
- anamneza migrene s fokalnim neurološkim simptomima
- postojeći teški poremećaji jetrenih funkcija (uključujući poremećaje izlučivanja kao što su Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom) ili teška bolest jetre u anamnezi (npr. aktivni virusni hepatitis i teška ciroza) sve dok god se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu
- postojeći ili tumori jetre u anamnezi (benigni ili maligni)
- poznate maligne bolesti genitalnih organa ili dojki, a koje su ovisne o spolnim hormonima ili sumnja na njihovo postojanje
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- anemija srpastih stanica
- pušenje (vidjeti dio 4.4.)
- idiopatska žutica u trudnoći, teški svrbež u trudnoći ili herpes u trudnoći, otoskleroza sa znakovima pogoršanja u prethodnim trudnoćama
- želja za trudnoćom, potvrđena trudnoća ili sumnja na istu
- dojenje
- istodobna primjena s drugim hormonskim kontraceptivom (vidjeti dio 4.1.)
- postojeća venska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (duboka venska tromboza, plućna embolija)
- postojeća arterijska tromboza ili njeno postojanje u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris i tranzitorna ishemijska ataka)
- postojeći ili cerebrovaskularni događaj u anamnezi
- prisutnost jakog faktora ili višestrukih faktora rizika za nastanak venske ili arterijske tromboze (vidjeti dio 4.4.) kao što su:
  - šećerna bolest s oštećenjima krvnih žila
  - teška hipertenzija
  - teška dislipoproteinemija
- nasljedna ili stečena predispozicija za vensku ili arterijsku trombozu, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (APC), nedostatak antitrombina-III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, hiperhomocisteinemija i pojava antifosfolipidnih protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans)
- meningeom ili meningeom u anamnezi.

Axira 35 filmom obložene tablete nisu namijenjene za primjenu u muškaraca.

Lijek Axira 35 kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Axira 35 filmom obložene tablete se sastoje od progestagena ciproteronacetata i estrogena etinilestradiola te se primjenjuju tijekom 21-og dana mjesečnog ciklusa. Sastav je sličan sastavu kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK). Kliničko i epidemiološko iskustvo s kombinacijama estrogena i progestagena se pretežno temelji na KOK-u. Stoga sljedeća upozorenja vezana uz primjenu KOK-a vrijede i za primjenu Axira 35.

##### Medicinski pregled

Prije početka uzimanja oralnih kontraceptiva valja obaviti pregled žene (uključujući mjerenje tjelesne težine, krvnog tlaka, pregled srca, nogu i kože, testove urina kako bi se odredila koncentracija šećera te ako je potrebno testove posebnih funkcija jetre) te ginekološki pregled (uključujući pregled dojki i cervikalnog razmaza), a kako bi se odredile bolesti u slučaju liječenja i rizičnih stanja, potrebno je znati i detaljnu obiteljsku anamnezu. Fizikalni pregled treba biti vođen time te kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3.) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4.) za ovaj lijek. Preporučuje se izvršiti liječničke preglede u intervalima od približno 6 mjeseci za vrijeme uzimanja tableta, odnosno u intervalima prilagođenima individualnoj korisnici jer se kontraindikacije i faktori rizika mogu pojaviti i tijekom primjene lijeka. Potrebno je isključiti mogućnost trudnoće prije početka liječenja.

Ako su se tromboembolijske bolesti (npr. duboka venska tromboza, moždani udar, infarkt miokarda) javile u krvnih srodnika u mlađoj dobi, valja isključiti poremećaje u zgrušavanju krvi.

Potrebno je upozoriti žene da Axira 35 filmom obložene tablete ne štite od infekcije HIV-om (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

##### Trajanje uzimanja

Vrijeme potrebno za ublažavanje simptoma je najmanje tri mjeseca. Potreba za nastavkom liječenja mora se periodički procjenjivati od strane liječnika (vidjeti dio 4.2).

Ukoliko je zapaženo bilo koje od dolje navedenih stanja/faktora rizika, korist primjene Axira 35 filmom obloženih tableta mora se procijeniti u odnosu na moguće rizike za svaku ženu pojedinačno te se sa ženom mora raspraviti prije odluke o početku primjene lijeka Axira 35 filmom obložene tablete. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prvoga pojavljivanja bilo kojeg od navedenih stanja ili faktora rizika, žena se treba javiti svom liječniku. Liječnik tad mora odlučiti mora li se uzimanje Axira 35 filmom obloženih tableta prekinuti.

*Razlozi za trenutni prekid uzimanja Axira 35 filmom obloženih tableta:*

- glavobolje nalik migreni koje se javljaju po prvi put ili se pogoršavaju ili su neuobičajeno česte odnosno neuobičajeno jake glavobolje.
- iznenadni poremećaji vida ili sluha ili drugi poremećaji percepcije.
- poremećaji kretanja, posebice paraliza (mogući prvi znakovi moždanog udara), prvi znakovi tromboflebitisa ili tromboembolijskih simptoma (npr. neuobičajena bol ili oticanje jedne ili obje noge, probadajuća bol pri disanju ili kašalj nejasnog uzroka), osjećaj boli ili pritisak u prsnoj koži
- razdoblje od šest tjedana prije planiranog velikog operativnog zahvata (npr. abdominalni, ortopedski), bilo kakva operacija nogu, liječenje varikoznih vena ili produljena imobilizacija, npr. nakon nezgode ili operativnog zahvata. Ponovno uzimanje lijeka ne smije započeti ranije od 2 tjedna nakon potpunog oporavka. U slučaju hitnih operativnih zahvata obično je indicirana profilaksa za nastanak tromboze, npr. heparin primijenjen supkutano.

- pojava žutice, hepatitisa ili svrbeža cijelog tijela.
- pojačavanje epileptičkih napadaja
- značajno povišenje krvnog tlaka.
- početak teške depresije.
- jaka bol u gornjem abdomenu ili povećanje jetre.
- jasno pogoršanje stanja za koje je poznato da se pogoršavaju tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva ili tijekom trudnoće
- trudnoća (vidjeti dio 5.3.).

#### *Poremećaji cirkulacije*

- Primjena Axira 35 filmom obloženih tableta nosi povećan rizik od nastanka venske tromboembolije (VTE), u usporedbi s neprimjenjivanjem. Povišeni rizik od VTE je najveći tijekom prve godine početka uzimanja Axira 35 filmom obloženih tableta ili ponovnog započinjanja uzimanja nakon najmanje mjesec dana razdoblja neuzimanja ovog lijeka ili prelaska na drugi kombinirani oralni kontraceptiv. Venska tromboembolija može biti fatalna u 1-2% slučajeva.
- Epidemiološka ispitivanja pokazala su da je rizik od VTE 1,5 do 2 puta veći u korisnicima Axira 35 filmom obloženih tableta od onog pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK) koji sadrže levonorgestrel i može biti slična riziku KOK-ova koji sadrže dezogestrel / gestoden / drospirenon.
- U skupini korisnica Axira 35 filmom obloženih tableta vrlo je vjerojatno da su i bolesnice koje mogu imati prirođeni povećani kardiovaskularni rizik, primjerice povezan sa sindromom policističnih jajnika.
- Epidemiološka ispitivanja također ukazuju na povezanost primjene hormonskih kontraceptiva s povećanim rizikom za nastanak arterijske tromboembolije (infarkt miokarda, tranzitorna ishemijska ataka).
- Iznimno rijetko je u korisnicima hormonskih kontraceptiva prijavljena pojava tromboze u drugim krvnim žilama, npr. u jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim, moždanim ili mrežničnim venama i arterijama.

**Simptomi venske ili arterijske tromboze ili cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:** neuobičajenu unilateralnu bol i/ili oticanje noge; iznenadnu jaku bol u prsnom košu, koja se može ili ne mora širiti u lijevu ruku; iznenadan nedostatak zraka; iznenadan napadaj kašlja; neuobičajenu, jaku ili dugotrajnu glavobolju; iznenadan djelomičan ili potpun gubitak vida; diplopiju; nejasan govor ili afaziju; vrtoglavicu; kolaps sa ili bez žarišnih epileptičkih napadaja; iznenadnu slabost ili snažno izraženu obamrlost jedne strane tijela ili jednog dijela tijela; poremećaje motoričkih funkcija; akutni abdomen.

Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti opasni po život ili imati smrtni ishod.

Potencijal za povećani sinergistički rizik od tromboze mora se uzeti u obzir u žena koje imaju kombinaciju faktora rizika ili imaju teži oblik individualnog faktora rizika. Taj povećani rizik može biti veći od jednostavnog kumulativnog faktora rizika. Lijek Axira 35 ne smije biti propisan u slučaju negativne procjene rizika i koristi (vidjeti dio 4.3.).

- *Rizik za nastanak venskih tromboembolijskih događaja raste s:*
  - dobi;
  - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Axira 35 filmom obložene tablete);
  - pozitivnom obiteljskom anamnezom (tj. venska tromboembolija u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ukoliko postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.
  - produljenom imobilizacijom, većom operacijom, bilo kakvom operacijom u području nogu

ili teškom traumom. U navedenim situacijama savjetuje se prekid primjene (u slučaju elektivne operacije najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek dva tjedna nakon potpune ponovne mobilnosti. Mora se razmotriti antitrombotsko liječenje ukoliko uzimanje Axira 35 filmom obloženih tableta nije prekinuto na vrijeme.

- pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>).
- *Rizik za nastanak arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog događaja raste s:*
  - dobi;
  - pušenjem (s pušenjem većeg broja cigareta i povećanjem dobi rizik se dodatno povećava, posebno u žena starijih od 35 godina. Ženama starijim od 35 godina mora se strogo savjetovati da ne puše ako žele uzimati Axira 35 filmom obložene tablete);
  - dislipoproteinemijom;
  - pretilošću (indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - hipertenzijom;
  - migrenom;
  - bolešću srčanih zalistaka;
  - fibrilacijom atrijske;
  - pozitivnom obiteljskom anamnezom (arterijska tromboza u brata/sestre bilo kada ili u roditelja u relativno ranoj dobi). Ukoliko postoji sumnja na nasljednu predispoziciju, prije odluke o primjeni bilo kojeg hormonskog kontraceptiva žena se mora uputiti specijalisti radi savjeta.
- Druga medicinska stanja koja se povezuju sa štetnim cirkulatornim događajima uključuju: šećernu bolest, sindrom policističnih jajnika, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronične upalne bolesti crijeva (npr. Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemiju srpastih stanica.
- Biokemijski faktori koji mogu upućivati na nasljednu ili stečenu sklonost za vensku ili arterijsku trombozu uključuju rezistenciju na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemiju, nedostatak antitrombina-III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, pojavu antifosfolipidnih protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
- Mora se uzeti u obzir povećan rizik od nastanka tromboembolije u puerperiju (za informacije o "Trudnoći i dojenju" vidjeti dio 4.6.).
- Povećanje učestalosti ili jačine migrene tijekom primjene Axira 35 filmom obloženih tableta (što mogu biti prodromi cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog trenutnom prekidu uzimanju Axira 35 filmom obloženih tableta.
- Žene starije od 40 godina i žene sa flebitisom u anamnezi te sklonošću za nastanak šećerne bolesti valja posebno motriti.
- Bolesti/čimbenici rizika koji zahtijevaju poseban medicinski nadzor: šećerna bolest, hipertenzija, varikozne vene, flebitis, otoskleroza, epilepsija, Sydenhamova koreja, porfirija, benigni tumor maternice.
- Ženama koje primjenjuju Axira 35 filmom obložene tablete mora se posebno naglasiti da kontaktiraju svoga liječnika u slučaju mogućih simptoma tromboze. U slučaju sumnje na trombozu ili potvrđene tromboze, primjena Axira 35 filmom obloženih tableta mora se prekinuti. Odgovarajuća druga kontracepcija se mora započeti zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

#### *Psihijatrijski poremećaji*

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

#### *Povišenje krvnog tlaka*



Iako je malo povišenje krvnoga tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive ili Axiru 35, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ako se tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva razvije kontinuirana klinički značajna hipertenzija, tada se preporuča prekid uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva te liječenje hipertenzije. U slučajevima kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka mogu normalizirati antihipertenzivnom terapijom.

#### *Tumori*

Neka epidemiološka ispitivanja ukazala su da dugotrajna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva može povećati rizik za nastanak karcinoma grlića maternice. I dalje nije jasno u kojoj mjeri ulogu imaju seksualno ponašanje, što je teško kvantitativno odrediti, te ostali čimbenici kao što je infekcija humanim papiloma virusom (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz o uzroku. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan s ranije postavljenom dijagnozom karcinoma dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili oboma. Čini se da je karcinom dojke koji se dijagnosticira u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva u manje klinički uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima nakon primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U izoliranim slučajevima, ovi tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Zloćudne bolesti mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod.

#### *Meningeom*

Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i multiplih) povezana s primjenom ciproteronacetata, osobito kad se primjenjivao u visokim dozama od 25 mg i višim te tijekom dugotrajnog razdoblja (vidjeti dio 5.1). Ako se bolesniku dijagnosticira meningeom, primjena svih lijekova koji sadrže ciproteron, uključujući i Axiru 35, mora se prekinuti, kao mjera opreza.

#### *Smanjena učinkovitost*

Učinkovitost Axira 35 obloženih tableta može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2.), poremećaja probavnog sustava (vidjeti dio 4.2.) ili lijekova u istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.5.).

#### *Ostala stanja*

Žene koje imaju hipertrigliceridemiju ili obiteljsku anamnezu hipertrigliceridemije, mogu biti pod povećanim rizikom od pankreatitisa kad uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Prema izvještajima, u trudnoći i tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, zabilježeno je da se javljaju ili pogoršavaju sljedeće bolesti (iako nije moguće jasno dokazati povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva):

- žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom
- kolelitijaza
- porfirija
- sistemski eritematozni lupus

- hemolitičko-uremijski sindrom
- Sydenhamova koreja
- gestacijski herpes
- gubitak sluha srednjeg uha povezan s otosklerozom

Egzogeni estrogenu mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrene funkcije ne vrate u normalu. Ponovno javljanje kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su se javili u prethodnoj trudnoći ili tijekom prijašnje primjene steroidnih spolnih hormona, također zahtijevaju prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu imati učinak na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenom terapijskog režima u bolesnika sa šećernom bolesti koji uzimaju kombinirane oralne kontraceptive niske doze (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa šećernom bolesti treba pažljivo nadzirati tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, posebice u prvo vrijeme primjene oralne kontracepcije.

Također je zabilježeno pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Kloazma se može povremeno javiti, osobito u žena koje u anamnezi imaju *chloasma gravidarum*. Žene sa sklonošću kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Ako su se simptomi bolesti nedavno značajno pogoršali u žena koje boluju od hirzutizma, uzroci se moraju razjasniti diferencijalnom dijagnozom (tumor potaknut androgenima, poremećaji enzima kore nadbubrežne žlijezde).

Utjecaj na normalne vrijednosti kliničke kemije: razina sedimentacije eritrocita može se povećati bez prisustva bolesti. Povišenje razine bakra u serumu, vrijednosti željeza u serumu te alkalne leukocitne fosfataze također su zabilježene.

Povremeno se mogu javiti poremećaji metabolizma folne kiseline i triptofana.

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Axira 35 filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Axira 35 filmom obložene tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Moraju se provjeriti informacije o propisivanju lijekova koji će se uzimati istodobno, kako bi se identificirale moguće interakcije.

##### *Učinak drugih lijekova na Axiru 35*

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može dovesti do povećanog klirensa spolnih hormona te do probojnog krvarenja i/ili trudnoće.

Indukcija enzima može se primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

*Lijekovi koji povećavaju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva uslijed indukcije enzima), npr.:*

Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te moguće i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet i proizvodi koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

##### *Lijekovi s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva*

Kada se primjenjuju istodobno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnogi HIV/HCV inhibitori proteaze i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progesterona u plazmi. U nekim slučajevima ove promjene mogu biti klinički značajne.

Žene koje primaju terapiju bilo kojeg od navedenih lijekova trebaju privremeno upotrebljavati mehaničku zaštitu kao dodatak kombiniranim lijekovima za oralnu kontracepciju, tj. tijekom čitavog vremena uzimanja lijeka te 28 dana nakon prestanka njegova uzimanja.

Ako razdoblje u kojem se koristi mehanička zaštita traje dulje od vremena u kojem se uzimaju Axira 35 filmom obložene tablete iz jednog pakiranja, sljedeće pakiranje treba započeti bez uobičajene stanke u uzimanju kontraceptiva.

*Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva i lijeka Axira 35 (inhibitori enzima)*

Klinički značaj potencijalnih interakcija s inhibitorima enzima je nepoznat.

Istodobna primjena jakih CYP3A4 inhibitora može povisiti koncentracije estrogena, progesterona, ili oba hormona u plazmi.

Etorikoksib u dozi 60 mg/dan pokazao je povećanje koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 puta, a u dozi od 120 mg/dan 1,6 puta, kada se primjenjuje istodobno s kombiniranim oralnim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

##### *Učinci Axire 35 na druge lijekove*

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih drugih lijekova. Stoga se koncentracije u plazmi i tkivu mogu ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Potreba za uzimanjem antidijabetičkih lijekova može se promijeniti zbog utjecaja na toleranciju glukoze.

##### *Farmakodinamičke interakcije*

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u

bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Axira 35 moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Axira 35 se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

#### *Pažnja:*

Axira 35 filmom obložene tablete se ne smiju kombinirati s lijekovima koji se primjenjuju za hormonsku kontracepciju; takve lijekove treba prestati uzimati prije početka liječenja lijekom Axira 35 (vidjeti dio 4.2.).

#### *Laboratorijski testovi*

Primjena hormonskih kontraceptiva može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre jetre, funkciju štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulin koji veže kortikosteroid i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata, parametre koagulacije i fibrinolize. Stoga je potrebno informirati laboratorijsko osoblje o uzimanju Axire 35.

Klinički podaci upućuju na to da etinilestradiol inhibira klirens CYP1A2 supstrata, što dovodi do blagog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povećanja njihove koncentracije u plazmi.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lijek Axira 35 je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3).

##### Trudnoća

Trudnoću je potrebno isključiti prije primjene Axira 35.

Ako dođe do trudnoće tijekom terapije Axira 35 filmom obloženim tabletama, mora se odmah prekinuti primjena tableta. Prethodna primjena Axira 35 filmom obloženih tableta ipak nije razlog za okončavanje trudnoće.

##### Dojenje

Ciproteronacetat se prenosi u mlijeko žena koje doje. Otprilike 0,2 % majčine doze će doći do novorođenčeta putem mlijeka, što odgovara dozi od otprilike 1 µg/mg. Oko 0,02 % dnevne majčine doze etinilestradiola može se prenijeti na novorođenče putem mlijeka tijekom dojenja. Stoga majke koje doje ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu zapaženi utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Najčešće nuspojave prijavljene s kombiniranim hormonskim kontraceptivima su mučnina, bol u abdomenu, povećana tjelesna težina, glavobolja, depresija, promjene raspoloženja, bol u dojkama, osjetljivost dojki. Pojavljuju se u  $\geq 1$  % korisnica.

Postoji povećan rizik od tromboembolije u svih žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.4.).

##### *Tablični popis nuspojava*

Nuspojave zabilježene u korisnicima Axira 35 filmom obloženih tableta su navedene u tablici u nastavku, a prema MedDRA – klasifikaciji organskih sustava i odgovarajućoj učestalosti.

Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti	pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema.
Poremećaji metabolizma i prehrane		zadržavanje tekućine		
Psihijatrijski poremećaji	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	utjecaj na libido		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena		
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća	
Krvožilni poremećaji			tromboembolija	povišenje krvnog tlaka
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
Poremećaji jetre i žuči				poremećaji funkcije jetre i žuči
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, kloazma	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u prsnom košu, osjetljivost dojki, intermenstruacijsko krvarenje	hipertrofija dojki	iscjedak iz dojki, vaginalni iscjedak	
Pretrage	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	

#### Opis odabranih nuspojava

Povišeni rizik od arterijskih ili venskih trombotičkih ili tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, opažen je u

žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, što je detaljnije opisano u dijelu 4.4.

Sljedeće ozbiljne nuspojave su prijavljene u žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, a raspravljene su u dijelu 4.4.:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Povišenje krvnog tlaka
- Tumori jetre (benigni ili maligni)
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prestanak primjene lijeka kombiniranih oralnih kontraceptiva, sve dok se jetrene probe ne vrate na normalne vrijednosti.
- Kloazma
- Egzogeni estrogenu mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- Pojava ili pogoršanje stanja za koje povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije jasno dokazana: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi u maternici, porfirija, sistemski lupus eritematodes, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremijski sindrom, žutica povezana s kolestazom

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je blago povećana u korisnicima oralnih kontraceptiva. Karcinom dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima nije definitivno potvrđena. Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

#### *Interakcije*

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije može biti posljedica interakcija drugih lijekova (induktori enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Podaci o predoziranju u ljudi nisu dostupni. Ovisno o općim iskustvima vezanim uz kombinirane oralne kontraceptive mogu se javiti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja; liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; antiandrogeni, ATK oznaka: G03HB01.

Sebacijska žlijezda folikula dlake je osjetljiva na androgen. Akne i seboreja su djelomično posljedica poremećaja rada sebacijske žlijezde koji može biti uzrokovan povećanom perifernom osjetljivošću ili povišenim razinama androgena u plazmi. Obje djelatne supstancije sadržane u Axira 35 filmom obloženim tabletama imaju pozitivan terapijski učinak. Ciproteronacetat kompetitivno dislocira

androgene u ciljnim stanicama te stoga poništava androgenu aktivnost. Zbog anigonadotropnog učinka koncentracija androgena u plazmi se smanjuje. Taj antigonadotropni učinak pojačava se etinilestradiolom koji također regulira sintezu globulina koji veže spolne hormone (SHBG — engl. *sexual hormone binding globulin*) u plazmi. Razine slobodnog androgena u plazmi se smanjuju. Liječenje Axira 35 filmom obloženim tabletama obično dovodi do izlječenja eflorescencije akni nakon 3 do 4 mjeseca. Pretjerano mašćenje kože i kose nestaje ranije. Gubitak kose ovisan o androgenu se također smanjuje. U liječenju hirzutizma u žena valja naglasiti da do tog učinka dolazi sporije. Razlika je vidljiva tek nakon nekoliko mjeseci.

Ciproteronacetat je također jaki progestagen, koji u kombiniranoj primjeni s etinilestradiolom ima kontraceptivni učinak. Taj učinak se temelji na interakciji centralnih i perifernih mehanizama, od kojih se najvažnijima mogu smatrati inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sluzi. Nadalje, kao rezultat morfoloških i enzimskih promjena endometrija postaje posebice nepovoljno mjesto za ugnježđenje. Zaštita od začeća započinje prvim danom primjene.

### Meningeom

Na temelju rezultata epidemiološkog kohortnog ispitivanja, provedenog u Francuskoj, opažena je povezanost između ciproteronacetata i meningeoma ovisna o kumulativnoj dozi. To se ispitivanje temeljilo na podacima Zavoda za zdravstveno osiguranje Francuske (CNAM) i uključilo je populaciju od 253 777 žena koje su uzimale tablete ciproterona u dozama od 50 – 100 mg. Incidencija kirurški ili radioterapijom liječenih meningeoma uspoređena je između žena izloženih visokim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza  $\geq 3$  g) i žena koje su bile izložene manjim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza  $< 3$  g). Dokazan je odnos kumulativne doze i odgovora.

Kumulativna doza ciproteronacetata	Stopa incidencije (u bolesnik-godinama)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Blaga izloženost (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Izloženost $\geq 3$ g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Više od 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) na temelju godina kao varijable ovisne o vremenu i vrijednosti estrogena pri uključenju.

Kumulativna doza od primjerice 12 g može odgovarati jednogodišnjem liječenju dozom od 50 mg na dan tijekom 20 dana svakog mjeseca.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Ciproteronacetat

#### *Apsorpcija*

Oralno primijenjene različite koncentracije ciproteronacetata potpuno se apsorbiraju. Vršna koncentracija ciproteronacetata u serumu nakon uzimanja Axira 35 filmom obloženih tableta od 15 ng/ml postiže se nakon 1,6 sati. Apsolutna bioraspodivnost je otprilike 88%. U usporedbi s vodenom mikrokristaličnom suspenzijom, relativna bioraspodivnost ciproteronacetata iz Axira 35 filmom obloženih tableta bila je 109%.

#### *Distribucija*

Ciproteronacetat se gotovo isključivo veže uz serumski albumin. Otprilike oko 3,5-4,0% ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, a ostatak je vezan na albumin. Vezanje

ciproteronacetata na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) nije moguće otkriti, stoga promjene u koncentraciji SHBG koje su uzrokovane etinilestradiolom ne ukazuju na utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

#### *Metabolizam*

Ciproteronacetat se metabolizira različitim putovima, uključujući hidroksilaciju i konjugaciju. Glavni metabolit u ljudskoj plazmi je 15 $\beta$ -OH-CPA.

#### *Izlučivanje*

Razina ciproteronacetata u serumu smanjuje se u dvije faze obilježene poluvijekom od 0,8 sati i 2,3 dana. Klirens ciproteronacetata je 3.6 mL/min/kg.

Jedan dio primijenjene doze ciproteronacetata izlučuje se u neizmijenjenom obliku putem žuči. Veći dio doze se izlučuje u obliku metabolita putem bubrega i žuči u omjeru 3:7 s poluvijekom od 1,9 dana. Metaboliti se izlučuju iz plazme u usporedivom odnosu (poluvijek od 1,7 dana).

#### *Stanje dinamičke ravnoteže*

Zbog dugotrajnog poluvijeka eliminacije ciproteronacetata iz seruma, nakupljanje ciproteronacetata u serumu očekuje se unutar ciklusa uzimanja tableta ako se one uzimaju svaki dan. Srednja vrijednost najviših koncentracija povećava se sa 15 ng/mL (prvi dan) do 21 ng/mL i 24 ng/mL na kraju prvog ciklusa terapije, odnosno na kraju trećeg ciklusa terapije. Uvjeti ravnotežnog stanja dostižu se nakon otprilike 10 dana. Tijekom dugotrajnog liječenja ciproteronacetat se nakuplja u razini od 2-2,5 u terapijskim ciklusima.

Pušenje nema utjecaj na farmakokinetiku ciproteronacetata.

#### Etinilestradiol

*In vitro*, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma: CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### *Apsorpcija*

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Nakon jedne doze Axira 35 filmom obloženih tableta vršna koncentracija u serumu od otprilike 80 pg/ml dostiže se nakon 1,7 sati. Relativna bioraspoloživost etinilestradiola iz Axira 35 filmom obloženih tableta u odnosu na vodenu mikrokristaličnu suspenziju je bila skoro potpuna.

#### *Distribucija*

Određeni volumen distribucije od otprilike 5 L/kg određen je za etinilestradiol.

Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično, veže uz serumski albumin. 2% etinilestradiola prisutno je u slobodnom obliku. Bioraspoloživost etinilestradiola može se promijeniti u oba smjera drugim lijekovima. Ipak, nema interakcija s visokim dozama vitamina C. Ponovljene doze etinilestradiola induciraju sintezu SHBG i globulina koji veže kortikosteroide (CBG) u jetri. Ipak, razina indukcije SHBG ovisi o kemijskoj strukturi i dozi istodobno primijenjenog progestagena. Tijekom liječenja Axira 35 filmom obloženim tabletama zabilježeno je povišenje razina SHBG sa otprilike 100 nmol/L na 300 nmol/L i razina CBG od otprilike 50 mikrograma/mL na 95 mikrograma/mL.

#### *Metabolizam*

Tijekom apsorpcije i prvog prolaza kroz jetru etinilestradiol se metabolizira, što rezultira smanjenom apsolutnom i varijabilnom oralnom bioraspoloživosti. Određeni metabolički klirens etinilestradiola iz plazme je otprilike 5 ml/min/kg.



### *Izlučivanje*

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dva stupnja eliminacije koji su karakterizirani poluživotima od otprilike 1-2 sata, odnosno 20 sati. Zbog analitičkih razloga ti parametri se mogu izračunati samo nakon primjene relativno visokih doza.

Nepromijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem bubrega i žuči u odnosu 4:6 s poluvijekom od otprilike 1 dan.

### *Stanje dinamičke ravnoteže*

Obzirom na završno poluvrijeme eliminacije i dnevnu primjenu, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3-4 dana, a koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže za 30-40 % su više u usporedbi s pojedinačnom dozom.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### • Etinilestradiol

Profil toksičnosti etinilestradiola dobro je poznat. Nema relevantnih nekliničkih podataka koji bi pružili dodatne sigurnosne informacije propisivaču osim onih koji su već uključeni u ostale dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.

### • Ciproteronacetat

#### Sistemska toksičnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

#### Embriotoksičnost/teratogenost

Primjena ciproteronacetata tijekom diferencijacijske faze genitalnih organa osjetljive na hormone može dovesti do znakova feminizacije u muških fetusa nakon viših doza. Promatranje muške novorođenčadi koja je bila izložena ciproteronacetatu u maternici nije pokazalo nikakve znakove feminizacije. Ipak, trudnoća je kontraindikacija za uporabu Axira 35 filmom obloženih tableta. Ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti kombinacije obje djelatne tvari nije dala dokaz o teratogenom potencijalu liječenja tijekom organogeneze (kraj liječenja prije završetka diferencijacije vanjskih spolnih organa) koje bi išlo izvan poznatog utjecaja na diferencijaciju muških spolnih organa.

#### Genotoksičnost, karcinogenost

Priznati testovi mutagenosti dali su negativne rezultate kada su se provodili s ciproteronacetatom. Ipak, daljnji testovi pokazali su da je ciproteronacetat sposoban stvarati privlačenja s DNA (te povećanje u aktivnosti obnavljanja DNA) u stanicama jetre štakora, majmuna i ljudi.

Taj oblik DNA privlačenja nastao je pri sistemskom izlaganju koje se može očekivati u preporučenim dozama. Posljedice liječenja ciproteronacetatom *in vivo* bile su povećana učestalost žarišnih, moguće preneoplastičnih lezija jetre s promijenjenom ekspresijom enzima u ženki štakora.

Kliničko značenje ovih saznanja trenutno nije određeno. Dosadašnje kliničko iskustvo nije ukazalo na povećanu učestalost nastanka tumora jetre u ljudi.

Ispitivanja tumorogenosti ciproteronacetata u glodavaca nisu ukazala na bitnu razliku u odnosu na druge spolne steroide. Ipak, treba imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji su ovisni o hormonu.

U cjelini, dostupna saznanja nisu pružila negativne dokaze za primjenu Axira 35 filmom obloženih tableta u ljudi ako su tablete uzimane sukladno uputama za navedene indikacije te u preporučenoj dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### ***Jezgra:***

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
maltodekstrin  
magnezijev stearat

#### ***Ovojnica:***

##### ***bijela boja:***

hipromeloza 15 cP  
titanijev dioksid (E171)  
laktoza hidrat  
makrogol 4000  
natrijev citrat dihidrat

##### ***bež boja:***

hipromeloza 5 cP  
makrogol 400  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

##### ***Chinolingelblack (E104):***

kinolin žuta  
aluminijev hidroksid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

48 mjeseci

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

63 (3x21) tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-398577787

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31.01.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14.05.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. veljače 2023.