

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARTIZIA

0,075 mg + 0,020 mg, tabletki drażowane

(*Gestodenum* + *Ethinylestradiolum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki drażowana zawiera 0,075 mg gestodenu i 0,020 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 36,86 mg laktozy jednowodnej i 19,63 mg sacharozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowana.

Biała, obustronnie wypukła, okrągła, błyszcząca tabletki drażowana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Stosowanie produktu Artizia

O ile złożone doustne produkty antykoncepcyjne (ang. combined oral contraceptives, COC) stosowane są zgodnie z zaleceniami, ryzyko zajścia w ciążę wynosi około 1% rocznie.

W przypadku pominięcia tabletki lub niewłaściwego stosowania produktu, wskaźnik niepowodzeń może ulec zwiększeniu.

Tabletki drażowane stosowane są zgodnie z wyznaczonym schematem, każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze. Tabletki przyjmuje się popijając niewielką ilością wody zależnie od potrzeby. Przez kolejne 21 dni przyjmuje się jedną tabletkę na dobę.

Stosowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, podczas której występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie pojawia się po około 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i nie musi zakończyć się przed rozpoczęciem nowego opakowania.

4.2.2 Jak rozpocząć stosowanie produktu Artizia

- Hormonalna antykoncepcja nie była stosowana w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie tabletek drażowanych należy rozpocząć pierwszego dnia naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Rozpoczęcie stosowania produktu możliwe jest również w 2. do 5. dnia cyklu, jednak zaleca się dodatkowe stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji podczas początkowych 7 dni pierwszego cyklu.

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożone doustne produkty antykoncepcyjne lub systemy transdermalne)

Stosowanie produktu Artizia należy najlepiej rozpocząć od razu następnego dnia od przyjęcia ostatniej tabletki (ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną) stosowanego wcześniej doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż dzień po zwykłej przerwie w stosowaniu lub po okresie stosowania tabletek placebo poprzedniego doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania antykoncepcyjnych systemów transdermalnych przyjmowanie produktu Artizia należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu, a najpóźniej w dniu, w którym powinien być założony kolejny system.

- Zmiana z metody antykoncepcyjnej z zastosowaniem tylko progestagenu (minipigułka, iniekcja, implant) lub domacicznego systemu hormonalnego uwalniającego progestagen (ang. intrauterine system releasing progestagen, IUS)

Zmiana z minipigułki możliwa jest w dowolnym momencie (zmiana z implantu lub IUS możliwa jest w dniu ich usunięcia, a z iniekcji w dniu, w którym powinno się wykonać kolejne wstrzyknięcie), ale we wszystkich tych przypadkach wskazane jest stosowanie dodatkowo barierowej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania produktu Artizia.

- Stosowanie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży
Przyjmowanie produktu można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie są wymagane dodatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne.

- Stosowanie po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Stosowanie u kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu Artizia pomiędzy 21. i 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu zaleca się stosowanie dodatkowo barierowej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek drażowanych. O ile jednak doszło do stosunku seksualnego, przed rozpoczęciem stosowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego konieczne jest wykluczenie ciąży lub odczekanie na pojawienie się pierwszego krwawienia miesięczkowego.

4.2.3 Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeśli przyjęcie tabletki drażowanej opóźniło się o **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie uległa zmianie. Tabletkę drażowaną musi zostać przyjęta natychmiast po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, a kolejną tabletkę drażowaną należy przyjąć o zwykłej porze.

Jeśli przyjęcie tabletki drażowanej opóźniło się o **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być obniżona. W takim przypadku, postępowanie opiera się na następujących podstawowych zasadach:

- 1/ Przyjmowanie tabletek drażowanych nie może nigdy być przerywane na okres dłuższy niż 7 dni.
- 2/ Do osiągnięcia właściwego zahamowania osi podwzgórze – przysadka – jajnik konieczny jest 7-dniowy okres nieprzerwanego stosowania tabletek drażowanych.

Zgodnie z powyższymi zasadami, można określić następujące zalecenia:

- Tydzień 1

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę drażowaną natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie, tabletki drażowane należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo, przez kolejnych 7 dni należy

stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak np. prezerwatywa. Jeśli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku seksualnego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im większa liczba pominiętych tabletek drażowanych i im bliżej do zwykłej przerwy w stosowaniu, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- Tydzień 2

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę drażowaną natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie, tabletki drażowane należy przyjmować o zwykłej porze. O ile przed pominięciem pierwszej tabletki drażowanej produkt przyjmowany był regularnie przez 7 dni, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli warunek ten nie został spełniony lub jeśli pominięta została więcej niż jedna tabletkę drażowana, zalecane jest stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji przez 7 dni.

- Tydzień 3

Z powodu zbliżającej się przerwy w stosowaniu tabletek drażowanych, istnieje wysokie ryzyko obniżenia niezawodności antykoncepcji. Pomimo tego faktu, dzięki dostosowaniu schematu dawkowania, można jednak zapobiec obniżeniu ochrony antykoncepcyjnej. O ile zastosuje się jedną z dwóch poniższych procedur, nie jest konieczne stosowanie innych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki drażowane stosowane były prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki drażowanej. Jeśli warunek ten nie został spełniony, należy skorzystać z jednej z dwóch następujących możliwości i zastosować inne dodatkowe metody antykoncepcyjne przez 7 dni.

1. Ostatnią tabletkę drażowaną należy przyjąć natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie, należy kontynuować przyjmowanie tabletek drażowanych zgodnie ze zwykłym schematem. Kolejne opakowanie należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu wszystkich tabletek z poprzedniego opakowania, tym samym nie robiąc przerwy pomiędzy opakowaniami. Krwawienie związane z odstawieniem wystąpi prawdopodobnie tylko po dokończeniu tabletek drażowanych z drugiego opakowania, ale w trakcie ich przyjmowania możliwe jest również pojawienie się plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowego.
2. Zaleca się również przerwanie stosowania tabletek drażowanych z bieżącego opakowania. W ten sposób osiągnięta zostanie przerwa w stosowaniu tabletek drażowanych, nie dłuższa niż 7 dni, włącznie z dniami, w których tabletki drażowane zostały pominięte, a następnie przyjmowane będą tabletki z kolejnego opakowania.

Jeśli w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek drażowanych w czasie pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy rozważyć możliwość ciąży.

4.2.4 Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych wchłanianie substancji czynnych może ulec zmniejszeniu. Konieczne jest stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Jeśli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki drażowanej wystąpią wymioty, należy zastosować postępowanie właściwe dla pominięcia przyjęcia tabletki drażowanej (patrz punkt 4.2.3).

Aby nie zmieniać zwykłego schematu stosowania tabletek drażowanych, należy przyjąć tabletkę drażowaną z kolejnego opakowania.

4.2.5 Jak przesunąć lub opóźnić krwawienie

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek drażowanych z kolejnego opakowania produktu Artizia, bez przerwy w stosowaniu. W taki sposób możliwe jest kontynuowanie przyjmowania, według potrzeby, aż do skończenia tabletek drażowanych z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Po okresie 7-dniowej przerwy w stosowaniu, należy kontynuować regularne przyjmowanie produktu Artizia.

Aby przesunąć miesiączkę na inny niż wynikający z prawidłowego schematu dzień tygodnia, należy skrócić przerwę w stosowaniu o pożądaną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i plamienia w okresie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie wolno stosować w przypadku występowania którejkolwiek z wymienionych chorób i stanów. Jeśli jakiegokolwiek ze schorzeń wystąpią po raz pierwszy podczas stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego, należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie produktu.

- Incydenty zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe żyłne lub tętnicze (na przykład głęboka zakrzepica żylna, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, udar) obecnie lub w wywiadzie.
- Objawy zwiastujące zakrzepicę obecnie lub w wywiadzie (np. przejściowy napad niedokrwieny, dławica piersiowa).
- Poważne lub liczne czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy żyłnej lub tętniczej (patrz punkt 4.4).
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Cukrzyca z uszkodzeniem naczyń krwionośnych.
- Zapalenie trzustki z ciężką hipertriglicerydemią obecnie lub w wywiadzie.
- Ciężka choroba wątroby, obecnie lub w wywiadzie, dopóki wyniki badań czynności wątroby nie powrócą do normy.
- Obecne guzy wątroby lub ich występowanie w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którykolwiek ze składników produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

4.4.1 Ostrzeżenia

Jeśli obecne są którekolwiek z wymienionych poniżej stanów lub czynników ryzyka, należy rozważyć korzyści ze stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, względem potencjalnego ryzyka wynikającego z jego stosowania u każdej pacjentki indywidualnie, a ryzyko to należy omówić przed podjęciem decyzji o stosowaniu produktu. Jeśli zaobserwuje się pogorszenie, nasilenie lub wystąpienie po raz pierwszy którejkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka wymienionych poniżej, należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy istnieje konieczność przerwania stosowania złożonego produktu antykoncepcyjnego.

• Zaburzenia układu krążenia

Badania epidemiologiczne wykazały związek stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych ze zwiększeniem ryzyka występowania zakrzepicy tętniczej i żyłnej oraz chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, epizod mózgowo-naczyniowy, głęboka zakrzepica żylna i zatorowość płucna. Incydenty te są rzadkie.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), objawiająca się jako zakrzepica żył głębokich i (lub) zatorowość płucna, może wystąpić podczas stosowania jakiegokolwiek doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylniej jest największe podczas pierwszego roku stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Przybliżona częstość występowania ŻChZZ u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne z małą dawką estrogenów (mniejszą niż 0,05 mg etynyloestradiolu) wynosi 4 przypadki na 10 000 kobiet w ciągu roku, w porównaniu z częstością wynoszącą 0,5-1 przypadku na 10 000 kobiet w ciągu roku u kobiet nie stosujących doustnej antykoncepcji. Występowanie ŻChZZ w związku z ciążą wynosi 6 przypadków na 10 000 kobiet ciężarnych w ciągu roku.

Bardzo rzadko u kobiet stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne zgłaszano występowanie zakrzepicy zlokalizowanej w innych naczyniach krwionośnych, np. żyłach i tętnicach wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Brak jest jednoznacznej opinii, czy występowanie tych incydentów można przypisać stosowaniu doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych.

Objawy zakrzepicy żylniej lub tętniczej/incydentów zakrzepowo-zatorowych lub epizodów mózgowo-naczyniowych mogą obejmować: jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej, nagły silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia, nagłą duszność, nagły napad kaszlu, wszelkie niejasne silne i długotrwałe bóle głowy, nagłą całkowitą lub częściową utratę wzroku, podwójne widzenie, niewyraźną mowę lub afazję, zawroty głowy, omdlenie z objawami ogniskowymi lub bez nich, osłabienie lub nagłe wyraźne porażenie połowy lub części ciała, zaburzenia ruchowe, „ostry” brzuch.

Czynniki zwiększające ryzyko zakrzepicy żylniej lub tętniczej/incydentów zakrzepowo-zatorowych lub epizodów mózgowo-naczyniowych to:

- wiek;
- palenie tytoniu (większa ilość wypalanych papierosów i starszy wiek wywołują dalsze zwiększenie ryzyka – odnosi się to szczególnie do kobiet w wieku powyżej 35 lat);
- dodatni wywiad rodzinny (choroba zakrzepowo-zatorowa żył i tętnic u braci, sióstr lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycję dziedziczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych należy wykonać badanie przez specjalistę;
- otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m²);
- dyslipoproteinemia;
- nadciśnienie tętnicze;
- migrena;
- wada zastawkowa serca;
- migotanie przedsionków;
- długotrwałe unieruchomienie, poważny zabieg chirurgiczny, wszelkie zabiegi chirurgiczne na kończynach dolnych lub bardziej rozległe urazy. W tych przypadkach odpowiednim jest przerwanie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (w przypadku planowanych zabiegów chirurgicznych na co najmniej 4 poprzedzające tygodnie) oraz rozpoczęcie ponownego stosowania wyłącznie po upływie dwóch tygodni od odzyskania przez pacjentkę pełnej zdolności do poruszania się.

Brak jest jednoznacznej opinii co do potencjalnej roli żyłaków oraz zapalenia zakrzepowego żył powierzchownych w rozwoju żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy liczyć się ze zwiększeniem ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkty 4.6).

Inne choroby związane z działaniami niepożądanymi na układ krążenia obejmują: cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia bólów migrenowych w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (co może stanowić objawy zwiastunowe incydentu mózgowo-naczyniowego) może być argumentem przemawiającym za koniecznością natychmiastowego przerwania stosowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego.

Czynniki biochemiczne wskazujące na istnienie dziedzicznej lub nabytej predyspozycji do rozwoju zakrzepicy żyłnej lub tętniczej obejmują oporność na aktywowane białko C (APC), hiperhomocysteinemię, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S oraz przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczeniowy).

Rozważając stosunek korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę fakt, że odpowiednie leczenie wymienionych stanów może zmniejszyć ryzyko zakrzepicy, a ryzyko związane z ciążą jest większe niż wynikające ze stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych zawierających małe dawki hormonów (<0,05 mg etynyloestradiolu).

- Guzy

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko to może być zwiększone na skutek długotrwałego przyjmowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Do tej pory jednak trwają nieustanne dyskusje dotyczące stopnia, w jakim odkrycia te mogą wiązać się z innymi zidentyfikowanymi czynnikami, na przykład badaniami przesiewowymi szyjki macicy oraz zachowaniami seksualnymi, w tym stosowaniem barierowych metod antykoncepcji.

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wskazuje nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet aktualnie stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po przerwaniu stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Ze względu na fakt rzadkiego występowania raka piersi u kobiet w wieku do 40 lat, zwiększona liczba rozpoznanych raków piersi u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecnie lub w przeszłości jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka rozwoju raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów istnienia zależności przyczynowej. Zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi obserwowane u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem, działaniem biologicznym doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych czynników. Rak piersi rozpoznawany u pacjentek stosujących te produkty obecnie lub w przeszłości wykazuje zwykle mniejszy kliniczny stopień zaawansowania niż rak piersi rozpoznawany u pacjentek nigdy nie stosujących doustnej antykoncepcji.

Rzadko, u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne, rozpoznawano łagodne guzy wątroby, a w bardzo rzadkich przypadkach były to złośliwe guzy wątroby. Rzadko guzy te powodowały zagrażające życiu krwawienie wewnętrzne. Jeśli u pacjentki stosującej doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecne są silny ból w nadbrzuchu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia wewnętrzne, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę możliwość obecności guza wątroby.

- Inne schorzenia

W przypadku hipertriglicydemii obecnie lub w wywiadzie rodzinnym, podczas stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

Pomimo niewielkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, zgłaszanego u znacznej liczby pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne, klinicznie istotny wzrost ciśnienia występuje rzadko. Jeśli jednak w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, zaleca się zachowanie ostrożności oraz przerwanie stosowania produktu antykoncepcyjnego i leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli w ocenie lekarza właściwe jest ponowne leczenie doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi, wznowienie stosowania możliwe jest po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia krwi za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Występowanie pogorszenia lub pierwszych objawów następujących stanów omawiane jest w związku z ciążą, jak też stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, jakkolwiek dowody związku ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych nie są przekonujące: żółtaczka i (lub) świąd związane z cholestazą, powstawanie złożeń żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, głuchota wywołana przez otosklerozę.

W przypadku występowania wrodzonego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub nasilić jego objawy.

W przypadku ostrych i przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być niezbędne przerwanie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, do momentu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Przerwanie leczenia doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi wymagane jest również w przypadku nawracającej żółtaczki cholestatycznej, która wystąpiła po raz pierwszy w czasie ciąży lub w trakcie wcześniejszego stosowania hormonów płciowych.

Chociaż doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, nie ma dowodów na istnienie konieczności zmiany leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentek z cukrzycą stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne zawierające małe dawki hormonów (zawierające <0,05 mg etynyloestradiolu). W każdym przypadku pacjentki z cukrzycą stosujące doustne złożone produkty antykoncepcyjne należy uważnie obserwować.

Ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych może być związane wystąpienie choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Czasami można obserwować pojawienie się ostudy, szczególnie u pacjentek u których w wywiadzie występowała ostuda ciężarnych. W przypadku istnienia predyspozycji do występowania ostudy, w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych należy unikać opalania i ekspozycji na promienie ultrafioletowe.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i sacharozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny stosować tego produktu.

4.4.2 Badanie lekarskie

Przed pierwszym zastosowaniem lub ponownym rozpoczęciem stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych konieczne jest zebranie kompletnego wywiadu i przeprowadzenie pełnego badania lekarskiego pod kątem istnienia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżeń (patrz punkt 4.4.1). Badanie należy powtarzać regularnie. Regularna ocena medyczna jest ważna ze względu na możliwość wystąpienia przeciwwskazań (np. przejściowy napad niedokrwienności, itp.) lub czynników ryzyka (np. wywiad rodzinny dotyczący zakrzepicy żyłnej lub tętniczej) dopiero w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Częstość i charakter tych badań powinny opierać się na ogólnie przyjętych standardach postępowania klinicznego oraz powinny być ustalane indywidualnie u każdej pacjentki, z uwzględnieniem głównie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, badania piersi oraz narządów jamy brzusznej i miednicy, w tym badania cytologicznego szyjki macicy.

Pacjentki należy poinformować, że stosowanie doustnych produktów antykoncepcyjnych nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS), ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

4.4.3 Zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej

Skuteczność doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu, na przykład w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki drażowanej (patrz punkt 4.2.3), w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2.4) lub podczas równoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

4.4.4 Zmniejszenie kontroli cyklu

Podczas stosowania wszelkich doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, głównie w okresie pierwszych miesięcy stosowania, może pojawić się nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe). Z tego powodu, poszukiwanie przyczyn nieregularnego krwawienia należy rozpocząć po upływie przerwy adaptacyjnej, wynoszącej w przybliżeniu trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienie utrzymuje się lub pojawia się po okresie regularnych cykli, konieczne jest wykluczenie przyczyn niehormonalnych i przeprowadzenie odpowiednich procedur diagnostycznych, w celu wykluczenia przyczyn nowotworowych lub ciąży. Wskazane może być również wyłączenie jamy macicy.

Krwawienie związane z odstawieniem nie musi pojawić się w okresie przerwy w stosowaniu. O ile doustny złożony produkt antykoncepcyjny stosowany jest zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2, ciąża nie jest prawdopodobna. Jeśli jednak doustny złożony produkt antykoncepcyjny nie był stosowany regularnie przed pierwszym niewystąpieniem krwawienia lub krwawienie z odstawienia nie pojawiło się dwukrotnie, przed dalszym stosowaniem doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

• Interakcje

Interakcje między doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji. W literaturze opisywano występowanie następujących interakcji:

Metabolizm wątrobowy: Z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne wątroby mogą wystąpić interakcje, prowadzące do zwiększenia klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i bez wątpienia również okskarbazepina, topiramatu, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty zawierające dziurawiec zwyczajny).

W związku z działaniem inhibitorów proteazy HIV (np. rytonawirem) oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (np. newirapiny), jak też ich kombinacji, zgłaszano możliwe upośledzenie metabolizmu wątrobowego.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe: W niektórych raportach klinicznych opisywano zmniejszenie krążenia jelitowo-wątrobowego estrogenów podczas podawania pewnych antybiotyków (na przykład produktów z grupy penicylin i tetracyklin), które może obniżać stężenia etynyloestradiolu.

Podczas leczenia tymi produktami, oprócz doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, należy czasowo stosować barierową metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę antykoncepcji. Podczas przyjmowania produktów indukujących enzymy mikrosomalne wątroby, w trakcie leczenia oraz przez kolejnych 28 dni po jego zakończeniu, należy stosować barierową metodę antykoncepcji. W przypadku leczenia antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny), przez kolejne 7 dni po zakończeniu leczenia, należy stosować barierową metodę antykoncepcji. Jeśli leczenie odbywa się w tym samym czasie co zakończenie przyjmowania tabletek drażowanych z obecnego opakowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego, należy rozpocząć kolejne opakowanie bez zwykłej przerwy w stosowaniu.

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm pewnych leków. Skutkiem tego, ich stężenie w osoczu lub w tkankach może ulec zwiększeniu (np. w przypadku cyklosporyny) lub zmniejszeniu (np. w przypadku lamotryginy).

Uwaga: W celu poznania potencjalnych interakcji należy zapoznać się ze specjalistycznymi informacjami dotyczącymi stosowanego równocześnie leczenia.

- **Badania laboratoryjne**

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, osoczowe stężenia białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidowych/lipoproteinowych osocza, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zwykle pozostają jednak w zakresie prawidłowych wartości laboratoryjnych.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu leczniczego Artizia nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu Artizia, należy przerwać stosowanie produktu. Obszerne badania epidemiologiczne nie wykazały jednak zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych u noworodków, których matki przyjmowały doustne złożone produkty antykoncepcyjne w okresie poprzedzającym zaiscie w ciążę, ani działania teratogenne w przypadkach, w których doustne złożone produkty antykoncepcyjne pomyłkowo stosowane były w okresie wczesnej ciąży.

Doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i skład wydzielanego mleka. Dlatego, doustne złożone produkty antykoncepcyjne nie są zalecane do stosowania w okresie karmienia piersią, do momentu odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka matek karmiących, chociaż brak jest dowodów ich szkodliwego działania na zdrowie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie zgłaszano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najpoważniejsze działania niepożądane, związane ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, wymienione są w punkcie 4.4.

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane produktu, zawierającego kombinację etynyloestradiolu i gestodenu, zgłaszane przez stosujące go pacjentki. Związek występowania wymienionych działań niepożądanych ze stosowaniem tej kombinacji hormonów nie został ani potwierdzony, ani wykluczony.

Działania niepożądane podzielone są na grupy zgodnie z terminologią MedDRA i częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana częstość (nie można określić na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Retencja płynów, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	Obniżenie nastroju, zmieniony nastrój
	Niezbyt często	Zmniejszenie libido
	Rzadko	Zwiększenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Migrena
<i>Zaburzenia oka</i>	Rzadko	Nietolerancja soczewek kontaktowych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Nudności, ból brzucha
	Niezbyt często	Wymioty, biegunka
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	Kamica żółciowa
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Często	Uczucie napięcia w piersiach, ból piersi
	Niezbyt często	Powiększenie piersi
	Rzadko	Wydzielina z pochwy, wydzielina z piersi
<i>Badania</i>	Często	Zwiększenie masy ciała
	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała

W przypadku występowania dziedzicznego obrzęku naczyń nerwowych, estrogeny mogą indukować lub nasilać objawy obrzęku naczyń nerwowych.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących ciężkich działań niepożądanych w przypadku przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz łagodne krwawienie z dróg rodnych u młodych pacjentek. Nie ma specyficznej odtrutki, a dalsze postępowanie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, dawki stałe
Kod ATC: G03AA10

Działanie antykoncepcyjne doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (COC) opiera się na współdziałaniu różnych czynników. Najważniejszym z nich jest hamowanie owulacji oraz zmiana składu śluzu szyjkowego.

Poza zapobieganiem ciąży, COC posiadają również inne zalety, które wraz z działaniami niepożądanymi (patrz punkty 4.8 oraz 4.4.1) mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji o wyborze tej metody antykoncepcji. Cykle stają się bardziej regularne, miesiączka jest często mniej bolesna, a krwawienie mniej obfite. Z tego względu niedobór żelaza może ulec zmniejszeniu.

Ponadto, udokumentowano zmniejszenie ryzyka występowania raka endometrium i raka jajnika. COC zawierające duże dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają również częstość występowania torbieli jajnika, procesów zapalnych miednicy, łagodnych chorób piersi oraz ciąży pozamacicznych. Istnienie takiego działania w przypadku COC zawierających małe dawki hormonów musi nadal zostać udokumentowane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- **Gestoden**

Wchłanianie

Gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia leku w surowicy, wynoszące około 4 ng/ml, osiągane są w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia dawki pojedynczej. Biodostępność wynosi około 99%.

Dystrybucja

Gestoden wiąże się w surowicy z albuminą i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG). Jedynie 1,3% całkowitego stężenia leku w surowicy obecne jest w postaci wolnych steroidów, a około 68% wiąże się w sposób specyficzny z SHBG. Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG wpływa na ilość gestodenu związanego z białkami surowicy, co powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminą. Objętość dystrybucji gestodenu wynosi 0,7 l/kg.

Metabolizm

Gestoden metabolizowany jest całkowicie na zwykłej drodze metabolizmu steroidów. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi około 0,8 ml/min/kg. Nie określono bezpośrednich interakcji podczas podawania gestodenu łącznie z etynyloestradiolem.

Wydalenie

Stężenie gestodenu zmniejsza się dwufazowo. Końcowa faza charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym w przybliżeniu 12-15 godzin.

Gestoden nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity wydalone są z moczem i z żółcią w stosunku około 6:4. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu wynosi w przybliżeniu 1 dzień.

Stan stacjonarny

Na farmakokinetykę gestodenu wpływa stężenie SHBG, które podczas podawania gestodenu łącznie z etynyloestradiolem wzrasta dwukrotnie. Po podaniu wielokrotnym codziennie stężenie w surowicy wzrasta około 4-krotnie, a stan stacjonarny osiągany jest w drugiej połowie cyklu terapeutycznego.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol wchłaniany jest szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia leku w surowicy, wynoszące około 65 pg/ml, osiągane są w 1,7 godziny. Podczas wchłaniania i pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany, czego skutkiem jest przeciętna biodostępność po podaniu doustnym wynosząca około 45% oraz znaczne różnice osobnicze wynoszące w przybliżeniu 20 - 65%.

Dystrybucja

Etynyloestradiol w znacznym stopniu niespecyficznie wiąże się z albuminą (w około 98%) oraz indukuje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Objętość dystrybucji określa się na około 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przedsystemowemu sprzęganiu, zarówno w ścianie jelita cienkiego, jak też w wątrobie. Etynyloestradiol metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej, chociaż znaczna ilość metabolitów powstaje poprzez hydroksylację i metylację. Metabolity te obecne są w formie wolnej lub związanej z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Klirens metaboliczny wynosi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Wydalanie

Stężenie etynyloestradiolu zmniejsza się w dwóch fazach, określanych przez okresy półtrwania wynoszące w przybliżeniu 1 godzinę oraz 10 – 20 godzin. Niezmieniony etynyloestradiol nie jest wydalany, a jego metabolity usuwane są z moczem i żółcią w stosunku 4: 6, z okresem półtrwania wynoszącym około 1 dzień.

Stan stacjonarny

W związku ze zmiennym okresem półtrwania końcowej fazy eliminacji oraz codziennym podawaniem, stan stacjonarny etynyloestradiolu w surowicy osiągany jest po około jednym tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednakże, należy mieć na uwadze fakt, że steroidy płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormonalnie zależnych tkanek i guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu wapnia edetynian

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon K 25
Magnezu stearynian

Otoczka:
Sacharoza
Powidon K 90
Makrogol 6000
Wapnia węglan
Talk
Wosk montanowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 21 tabletek drażowanych
3 x 21 tabletek drażowanych
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZE