

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naraya Plus, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane (tabletki zawierające substancje czynne):

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 44 mg

4 białe tabletki powlekane placebo (niezawierające substancji czynnych):
Tabletka nie zawiera substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 89,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka zawierająca substancje czynne jest różową, okrągłą tabletką powlekaną o średnicy 5,7 mm.

Tabletka placebo jest białą, okrągłą tabletką powlekaną o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Jak stosować produkt Naraya Plus

Tabletki należy przyjmować codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze dnia, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na opakowaniu. Tabletki przyjmuje się w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od rozpoczęcia stosowania tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Naraya Plus

- Jeżeli w poprzednim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (doustny złożony produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Naraya Plus następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Naraya Plus zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki zawierająca wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. intrauterine system - IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu Naraya Plus w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). Jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu Naraya Plus.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Pominięcie tabletek placebo z ostatniego (czwartego) rzędu blistra można zignorować. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą tylko pominięcia **tabletek zawierających substancje czynne**:

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 4 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat stosowania tabletek:

- Dzień 1 do 7

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce pacjentka powinna natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następnych 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im mniej czasu minęło od okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Dzień 8 do 14

Pacjentka po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce powinna natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jednakże, jeżeli pacjentka pominęła więcej niż 1 tabletkę, kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- Dzień 15 do 24

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres stosowania tabletek placebo.

Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano właściwe dawkowanie. W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz przez 7 kolejnych dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, powinna natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze aż do wyczerpania tabletek zawierających substancje czynne. Należy pominąć 4 tabletki placebo z ostatniego rzędu i bezpośrednio rozpocząć następne opakowanie. Do czasu zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Kobiety można także poinformować o możliwości zaprzestania przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku kobieta powinna przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu przez okres do 4 dni, wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w okresie stosowania tabletek placebo nie występuje krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne wystąpiły wymioty, należy możliwie jak najszybciej zażyć kolejną (dodatkową) tabletkę zawierającą substancje czynne. Dodatkową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) tabletkę (tabletki) z nowego opakowania.

Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć tabletki placebo z obecnie stosowanego opakowania i rozpocząć od razu stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Naraya Plus. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu Naraya Plus należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Aby zmienić 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 krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia śródcyklicznego i plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w razie występowania któregokolwiek z poniższych stanów. Jeśli którykolwiek z tych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Istniejąca obecnie lub w wywiadzie zakrzepica żylna (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Istniejąca obecnie lub w wywiadzie zakrzepica tętnic (np. zawał mięśnia sercowego) lub choroby sprzyjające wystąpieniu zakrzepicy (np. dusznica bolesna i przemijające niedokrwienie mózgu).
- Istniejący obecnie lub w wywiadzie incydent naczyniowo-mózgowy.
- Obecność poważnego lub kilku naraz czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętnic:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Dziedziczna lub nabyta skłonność do zakrzepicy żylniej lub zakrzepicy tętnic, np. oporność na aktywowane białko C, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S,

hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczniowego).

- Istniejące obecnie lub w wywiadzie zapalenie trzustki, jeśli związane jest z ciężką hipertrójglicydemią.
- Istniejąca obecnie lub w wywiadzie ciężka choroba wątroby, do czasu powrotu do normy parametrów czynności wątroby.
- Ciężka niewydolność lub ostre zaburzenie czynności nerek.
- Istniejące obecnie lub w wywiadzie nowotwory wątroby (łagodne bądź złośliwe).
- Rozpoznany lub podejrzewany złośliwy nowotwór zależny od steroidowych hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii.
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z kobietą indywidualny bilans korzyści i ryzyka ze stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, przed podjęciem przez nią decyzji o stosowaniu produktu. W przypadku nasilenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna skontaktować się ze swoim lekarzem. Lekarz powinien wówczas zdecydować, czy należy odstawić złożony doustny produkt antykoncepcyjny.

Zaburzenia układu krążenia

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w porównaniu z osobami niestosującymi takich produktów. Zwiększone ryzyko ŻChZZ jest najwyższe w pierwszym roku stosowania przez kobietę złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania ŻChZZ u kobiet, u których nie stwierdzono czynników ryzyka ŻChZZ, stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradiolu), wynosi od około 20 na 100 000 kobieto-lat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 na 100 000 kobieto-lat (w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel/gestoden). U kobiet, które nie stosują tego typu preparatów ryzyko to wynosi od 5 do 10 przypadków na 100 000 kobieto-lat, natomiast u kobiet w ciąży – 60 przypadków na 100 000 ciąży. W 1 do 2% przypadków ŻChZZ kończy się zgonem.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia ŻChZZ u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające drospirenon jest wyższe niż w przypadku produktów zawierających lewonorgestrel (tak zwanych produktów drugiej generacji) i może być porównywalne do ryzyka dla produktów złożonej antykoncepcji doustnej zawierających dezogestrel/gestoden (tak zwanych produktów trzeciej generacji).

W badaniach epidemiologicznych wykazano również, że stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic (zawału mięśnia sercowego, przemijającego mózgowego napadu niedokrwienia).

U kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisywano występowanie zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. żył i tętnic wątrobowych, kręzkowych, nerkowych, mózgowych lub siatkówkowych. Nie ma pewności czy występowanie wspomnianych zdarzeń jest związane ze stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych.

Objawami żylnych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych bądź incydentów naczyniowo-mózgowych mogą być:

- nietypowy jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia,
- nagła duszność,
- nagły napad kaszlu,
- nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata widzenia,
- podwójne widzenie,
- niewyraźna mowa lub afazja,
- zawroty głowy,
- omdlenie z ogniskowym napadem drgawkowym lub bez napadu,
- osłabienie lub bardzo znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry” brzuch.

Ryzyko wystąpienia powikłań żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek przyjmujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne zwiększa się z:

- wiekiem;
- dodatnim wywiadem rodzinnym (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na specjalistyczną konsultację;
- długotrwałym unieruchomieniem, poważnym zabiegiem operacyjnym, dowolnym zabiegiem operacyjnym w obrębie kończyn dolnych lub ciężkim urazem. W wymienionych sytuacjach zaleca się zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego (na co najmniej cztery tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i wznowienie jego przyjmowania nie wcześniej niż po dwóch tygodniach od odzyskania przez pacjentkę pełnej sprawności ruchowej. Należy rozważyć wdrożenie leczenia przeciwzakrzepowego, jeżeli wcześniej nie przerwie się stosowania tabletek;
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m² pc.).
- nie ustalono, jaką rolę odgrywa obecność zylaków i zapalenia żył powierzchownych w początkowych stadiach oraz progresji zakrzepicy żyłnej.

Ryzyko wystąpienia powikłań zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic lub incydentu naczyniowo-mózgowego u pacjentek przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, zwiększa się wraz z:

- wiekiem;
- paleniem tytoniu (kobietom w wieku powyżej 35 lat należy stanowczo zalecić zaprzestanie palenia tytoniu, jeżeli zamierzają one stosować złożony doustny produkt antykoncepcyjny);
- dyslipoproteinemią;
- nadciśnieniem tętniczym;
- migreną;
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m² pc.);
- dodatnim wywiadem rodzinnym (występowanie zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic u rodzeństwa bądź rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeżeli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na specjalistyczną konsultację;

- wadą zastawkową serca;
- migotaniem przedsionków.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych, odpowiednio, może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza w przypadku zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Z uwagi na teratogenne działanie produktów przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny) należy zastosować inną odpowiednią metodę zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (w celu uzyskania informacji na temat ciąży i laktacji, patrz punkt 4.6).

Do innych zaburzeń sprzyjających wystąpieniu objawów niepożądanych ze strony układu krążenia zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (może stanowić objaw prodromalny udaru mózgu) i może wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (ponad 5 lat) może zwiększać ryzyko raka szyjki macicy. Jednak nadal nie rozstrzygnięto znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus - HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet, które aktualnie stosują złożone doustne produkty antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w okresie 10 lat po zakończeniu stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ze względu na rzadkie występowanie raka piersi u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba dodatkowych rozpoznań raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne obecnie i w niedawnej przeszłości jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczyły danych umożliwiających określenie przyczyn. Zaobserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami tych produktów, bądź kombinacją obu tych czynników. Nowotwory piersi rozpoznawane u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne wykazują tendencję do mniejszego stopnia zaawansowania klinicznego niż nowotwory rozpoznawane u kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwór wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Inne stany

Zawarty w produkcie Naraya Plus progestagen jest antagonistą aldosteronu, wykazującym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednakże w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej obserwowano niewielkie, nieistotne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy w trakcie pierwszego cyklu stosowania produktu u pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w surowicy w górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas. Patrz także punkt 4.5.

U kobiet z hipertrójglicerydemią lub z hipertrójglicerydemią w wywiadzie rodzinnym, podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Choć u wielu kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne obserwowano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, to jednak rzadko jest ono istotne klinicznie. Jedynie w takich rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, wówczas konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Jeżeli jest to uzasadnione, stosowanie złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego można rozpocząć ponownie po przywróceniu wartości ciśnienia krwi do zakresu prawidłowego w wyniku zastosowania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Opisywano wystąpienie lub nasilenie się następujących stanów zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, lecz dowody na ich związek ze stosowaniem takich produktów nie są rozstrzygające: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą indukować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu, aż parametry czynnościowe wątroby powrócą do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan pacjentek chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda w okresie ciąży. Kobiety ze skłonnością do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w czasie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Każda różowa tabletką tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej, każda biała tabletką zawiera 89,5 mg laktozy bezwodnej. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

Badania i (lub) konsultacje medyczne

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu Naraya Plus należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz badanie przedmiotowe z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i stanów wymagających zachowania szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz charakter badań należy dobrać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Kobiety należy informować o tym, że doustne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletki zawierającej substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzech cykli.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne krwawienia, należy wziąć pod uwagę przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub możliwość zajścia w ciążę. Diagnostyka ta może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w fazie przyjmowania tabletek placebo. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak złożony doustny produkt antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi zasadami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli nie wystąpią dwa krwawienia z odstawienia, wówczas należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed kontynuowaniem stosowania takiego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Naraya Plus

Interakcje pomiędzy doustnymi produktami antykoncepcyjnymi a innymi produktami mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego. W literaturze opisano interakcje przedstawione poniżej.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy wątrobowe; np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bozentan, leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir, newirapina), prawdopodobnie również w przypadku okskarbamazepiny, topiramatu, felbamatu, gryzeofulwiny oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) co może zwiększyć klirens hormonów płciowych. Maksymalna indukcja enzymatyczna na ogół występuje w ciągu 10 dni, jednak może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego u kobiet leczonych antybiotykami, takimi jak penicyliny oraz tetracykliny. Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale przyjmujące jakikolwiek produkt z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancję czynną (leki indukujące enzymy wątrobowe) oprócz ryfampicyny powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu.

W przypadku kobiet leczonych ryfampiciną oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji w okresie przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

U kobiet długotrwale przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz powyżej), do 7 dni po zakończeniu leczenia powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji.

Jeżeli czas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu ma miejsce w czasie przyjmowania ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne z aktualnie używanego opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, wówczas tabletki placebo należy pominąć, a kolejnego dnia należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Naraya Plus na inne produkty lecznicze

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny) lub ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań hamowania *in vitro* i badań interakcji *in vivo* z udziałem ochotniczek stosujących omeprazol, simwastatynę i midazolam jako substraty markerowe określono, że wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych jest mało prawdopodobny.

- Inne interakcje

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia produktem Naraya Plus oraz antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz także punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (transportowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i (lub) lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon zwiększa aktywność reninową osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Naraya Plus nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Naraya Plus, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W rozległych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednak, ogólne doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie dostarczają dowodów na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Naraya Plus u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, aby potwierdzić negatywny wpływ tego produktu na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Na chwilę obecną brak istotnych danych epidemiologicznych.

Karmienie piersią

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu całkowitego zakończenia

karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

U kobiet stosujących produkt Naraya Plus obserwowano działania niepożądane wymienione poniżej.

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Najbardziej odpowiedni termin MedDRA jest stosowany do opisu określonych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi zaburzeń.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Naraya Plus jako antykoncepcji doustnej lub w leczeniu umiarkowanej postaci trądziku pospolitego, opisane według klasyfikacji układów i narządów oraz nomenklatury MedDRA

Klasa układów i narządów (MedDRA w wersji 9.1)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, trombocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja alergiczna	nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie apetytu, jadłowstręt, hiperkaliemia, hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość, senność	brak orgazmu, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie	
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek, zespół suchego oka,	

			choroby oka	
Zaburzenia serca			tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		migrena, żylaki, nadciśnienie tętnicze	zapalenie żył, zaburzenia naczyniowe, krwawienie z nosa, omdlenie	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka	powiększony brzuch, zaburzenia żołądka i jelit, uczucie pełności w żołądku i jelitach, przepuklina rozworu przełykowego, kandydoza jamy ustnej, zaparcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			ból pęcherzyka żółciowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, świąd, wysypka	ostuda, wyprysk łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, zaburzenia skóry, rozstępy na skórze, kontaktowe zapalenie skóry, światłoczułe zapalenie skóry, guzek skórny	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi, nieregularne krwawienia lub plamienia*, brak miesiączki	kandydoza pochwy, ból w miednicy, powiększenie piersi, dysplazja piersi, krwawienia z macicy i (lub) pochwy*, upławy, uderzenia gorąca,	bolesne stosunki płciowe, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku, krwawienie z odstawienia, torbiele piersi, rozrost piersi, nowotwór piersi,	

		zapalenie pochwy, zaburzenia krwawień miesięczkowych, bolesne miesiączki, skąpe krwawienia, miesiączki krwotoczne, suchość pochwy, nieprawidłowy rozmaz szyjkowy (metodą Papanicolaou), obniżone libido	polip szyjki macicy, zanik błony śluzowej trzonu macicy, torbiel jajnika, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, wzmożona potliwość, obrzęk (obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

*nieregularne krwawienia zwykle ustępują podczas dalszego stosowania

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- żylna zakrzepowo-zatorowa;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- brak decydujących danych dotyczących związku stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, migreny, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu, aż parametry czynnościowe wątroby powrócą do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą indukować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu Naraya Plus. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Brak antidotum, zatem należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, produkt złożony.

Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 0,85).

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu Naraya Plus jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Naraya Plus jest złożonym doustnym produktem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe. Nie wykazuje on właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych ani przeciwglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą wskazywać na niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe Naraya Plus wywołane przez niewielkie właściwości przeciwminalokortykosteroidowe.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Naraya Plus u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym przeprowadzono dwa podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badania.

Po sześciu miesiącach leczenia, w porównaniu z placebo, produkt Naraya Plus wykazał statystycznie istotnie większą redukcję na poziomie 15,6% (49,3% wobec 33,7%) zmian zapalnych, 18,5% (40,6% wobec 22,1%) zmian niezapalnych i 16,5% (44,6% wobec 28,1%) ogólnej liczby zmian. Dodatkowo wykazano większy procent przypadków – 11,8% (18,6% wobec 6,8%) ocenionych jako „czysty” lub „prawie czysty”, zgodnie ze skalą ISGA (ang. Investigator's Static Global Assessment – ISGA)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml zostaje osiągnięte po około 1 do 2 godzin od zażycia

pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin.

Drospirenon wiąże się z albuminami surowicy, nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin – SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin – CBG). Jedynie od 3 do 5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie poziomu SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami surowicy. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest metabolizowany w mniejszym stopniu przez cytochrom P450 3A4 i wykazuje on zdolność hamowania tego enzymu oraz cytochromu P450 1A1, cytochromu P450 2C9 i cytochromu P450 2C19 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w osoczu wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Tylko śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2 do 1,4. Okres półtrwania metabolitów z moczem oraz kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dobach stosowania. Stężenie drospirenonu w osoczu charakteryzuje się kumulacją o współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako konsekwencja współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów czasu pomiędzy przyjmowaniem kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek; klirens kreatyniny (ang. Creatinine Clearance - CLcr) od 50 do 80 ml/min; był porównywalny z poziomem odnotowanym u kobiet z prawidłową czynnością nerek. U kobiet z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr od 30 do 50 ml/min) poziom drospirenonu w surowicy był średnio o 37% wyższy niż u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po jednorazowym podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w osoczu powyżej górnej granicy normy. Dlatego można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami pochodzenia japońskiego i kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia pojedynczej dawki. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko sprzęgania przed przejściem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po jednoczesnym spożyciu pokarmu; u pozostałych uczestników nie wykazano tego działania.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie końcowej eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Etynyloestradiol podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminy surowicy (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG i globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG) w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego oraz w wątrobie. Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany w znaczącej ilości. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1. doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu

w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem wynoszącym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działania drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczają poza znane działanie farmakologiczne. W analizie toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono, że działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w Naraya Plus odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów, jednak efektu takiego nie zaobserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne (różowe):

- **Rdzeń tabletki:**
 - Laktoza jednowodna
 - Skrobia żelowana kukurydziana
 - Powidon K30
 - Kroskarmeloza sodowa
 - Polisorbat 80
 - Magnezu stearynian
- **Otoczka tabletki:**
 - Alkohol poliwinylowy
 - Tytanu dwutlenek (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk
 - Tlenek żelaza żółty (E172)
 - Tlenek żelaza czerwony (E172)
 - Tlenek żelaza czarny (E172)

Tabletki powlekane placebo (białe):

- **Rdzeń tabletki:**
 - Laktoza bezwodna
 - Powidon K30
 - Magnezu stearynian
- **Otoczka tabletki:**
 - Alkohol poliwinylowy
 - Tytanu dwutlenek (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium. Każdy blister zawiera 24 różowe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz 4 białe tabletki powlekane placebo.

Wielkości opakowań:

1 x 28 tabletek powlekanych

3 x 28 tabletek powlekanych

6 x 28 tabletek powlekanych

13 x 28 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Temapharm Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 81
02-091 Warszawa

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO