

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza:

Laktoza jednowodna 44 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, okrągłe tabletki powlekane.

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

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu, w kolejności pokazanej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie rozpoczyna się po 7-dniowej przerwie, podczas której występuje zazwyczaj krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zazwyczaj 2. lub 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie skończyć się przed rozpoczęciem kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Naraya

- Jeżeli w ostatnim czasie nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu wystąpienia krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego (COC), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego)

Pacjentka powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Naraya następnego dnia po przyjęciu ostatniej aktywnej tabletki (ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) dotychczas stosowanego COC, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego COC. W przypadku stosowania przez pacjentkę terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu Naraya najlepiej w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w chwili, gdy miały być one ponownie założone.

- Zmiana z metody antykoncepcyjnej opartej jedynie na stosowaniu progestagenu (tabletki, wstrzyknięcie, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS)

Kobiety mogą zmienić metodę antykoncepcji z tabletki zawierającej tylko progestagen w dowolnym dniu cyklu (z implantu lub systemu domacicznego – w dniu ich usunięcia, ze środka podawanego we wstrzyknięciu – w dniu, w którym miało być wykonane kolejne wstrzyknięcie), ale w każdym z tych przypadków należy zalecić stosowanie dodatkowo metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Pacjentka może natychmiast rozpocząć przyjmowanie produktu. W takim przypadku nie ma potrzeby stosowania innych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy zalecić rozpoczęcie przyjmowania produktu między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu należy zalecić dodatkowe stosowanie metody barierowej przez pierwsze 7 dni. Jeśli jednak wcześniej doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania COC należy wykluczyć ciążę lub poczekać do pierwszej miesiączki.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli minęło **mniej niż 12 godzin** od pominięcia tabletki, ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona. Pacjentka powinna przyjąć tabletkę tak szybko, jak sobie przypomni o pominięciu dawki, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli minęło **więcej niż 12 godzin** od pominięcia tabletki, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek może przebiegać według dwóch podstawowych zasad:

1. przyjmowanie tabletek nie może być nigdy przerywane na dłużej niż 7 kolejnych dni
2. 7-dniowy nieprzerwany okres przyjmowania tabletek jest konieczny do dostatecznego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki.

W przypadku pominięcia tabletek należy postępować według następujących zaleceń:

• Tydzień 1

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Następnie kontynuuje się przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy stosować dodatkowo barierową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu minionych 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy wziąć pod uwagę

możliwość ciąży. Ryzyko ciąży jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu pozostało do normalnej przerwy w stosowaniu tabletek.

- **Tydzień 2**

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Następnie kontynuuje się przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, produkt był stosowany prawidłowo, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli natomiast pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy zalecić stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych przez 7 dni.

- **Tydzień 3**

Ryzyko zmniejszenia skuteczności preparatu antykoncepcyjnego jest duże z powodu zbliżającej się 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek. Można jednak nadal zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania tabletek. Postępowanie według jednej z dwóch poniższych opcji wyklucza konieczność stosowania dodatkowej antykoncepcji, o ile wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia tabletki po raz pierwszy. W przeciwnym razie należy zastosować się do opcji pierwszej, a ponadto przez kolejne 7 dni stosować dodatkowe zabezpieczenia.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć od razu po skończeniu aktualnie stosowanego opakowania, czyli bez przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak w czasie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe.
2. Można również zalecić pacjentce odstawienie tabletek z aktualnie stosowanego opakowania. Powinna wówczas zrobić 7-dniową lub krótszą przerwę w przyjmowaniu tabletek, uwzględniając dni, w których pominięto tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Jeżeli pacjentka zapomniała o zażyciu tabletek i nie wystąpiło krwawienie z odstawienia w czasie pierwszej przerwy w ich przyjmowaniu, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty lub ciężka biegunka), wchłanianie może być niepełne i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeśli wymioty wystąpiły w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy jak najszybciej przyjąć nową tabletkę. Jeśli to możliwe nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania leku. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek, podanymi w punkcie 4.2. „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać ustalonego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z innego opakowania.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, po dokończeniu aktualnego opakowania należy bez zachowania przerwy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu Naraya. Tabletki mogą być przyjmowane tak długo jak chce tego pacjentka nawet do wyczerpania drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie lub plamienie. Kolejne regularne przyjmowanie produktu Naraya należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie.

Aby przesunąć termin wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia, niż wynikający z obecnego schematu przyjmowania preparatu, należy zalecić skrócenie kolejnej przerwy w przyjmowaniu tabletek o tyle dni, o ile zamierza się przesunąć termin wystąpienia krwawienia. Im krótsza przerwa w przyjmowaniu tabletek tym większe prawdopodobieństwo, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi, a podczas przyjmowania tabletek z następnego opakowania może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe (tak jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (COC), jeżeli występuje którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania COC, należy je natychmiast odstawić.

- Zakrzepica żylna występująca obecnie lub w przeszłości (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Zakrzepica tętnicza występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego) lub stany, które mogą być objawem zakrzepicy (np. dławica piersiowa, przemijający napad niedokrwienności)
- Incydent naczyniowo-mózgowy występujący obecnie lub w przeszłości
- Obecność ciężkich lub złożonych czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do wystąpienia zakrzepicy żylną lub tętniczą, takie jak odporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny-III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia, przeciwciała antyfosfolipidowe (antykardiolipidowe, antykoagulant toczniowy).
- Zapalenie trzustki lub jej występowanie w przeszłości jeśli jest powiązane z występowaniem ostrej hipertriglicydemii
- Występująca obecnie lub w przeszłości ostra niewydolność wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Stwierdzony obecnie lub w wywiadzie guz wątroby (łagodny lub złośliwy)
- Rozpoznane lub podejrzewane nowotwory złośliwe (np. narządów rodnych lub piersi) zależne od wpływu hormonów płciowych
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Występująca w przeszłości migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Naraya w postaci tabletek powlekanych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeżeli występują którekolwiek z objawów lub czynników ryzyka wymienione poniżej, przed rozpoczęciem stosowania produktu należy rozważyć i omówić z pacjentką indywidualny bilans korzyści i

ryzyka zanim podejmie ona decyzję o rozpoczęciu stosowania produktu. W przypadku nasilenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

- **Zaburzenia układu krążenia**

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne jest większe niż u kobiet, które nie stosują tych produktów. Zwiększone ryzyko ŻChZZ jest największe w pierwszym roku stosowania jakiegokolwiek złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego.

Badania epidemiologiczne wykazały, że częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet, u których nie stwierdzono czynników ryzyka dla ŻChZZ, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (<50 µg etynyloestradiolu) wynosi od około 20 przypadków na 100 000 kobieto-lat (dla złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel) do 40 na 100 000 kobieto-lat (dla złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel/gestoden) w porównaniu z 5 do 10 przypadków na 100 000 kobieto-lat u kobiet niestosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz z 60 przypadkami na 100 000 ciąży. ŻChZZ kończy się zgonem w 1-2% przypadków.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko ŻChZZ dla doustnych produktów antykoncepcyjnych (ang. oral contraceptive, OC) zawierających drospirenon jest większe niż dla OC zawierających lewonorgestrel (tzw. produktów antykoncepcyjnych drugiej generacji) i może być podobne do ryzyka dla OC zawierających dezogestrel/gestoden (tzw. produktów antykoncepcyjnych trzeciej generacji).

Ponadto badania epidemiologiczne powiązały stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych ze zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, przemijający atak niedokrwienny).

Opisywano niezwykle rzadkie przypadki zakrzepicy innych naczyń krwionośnych (np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych, mózgowych lub żył i tętnic siatkówki) u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne. Nie ma zgodnej opinii, czy występowanie tych zdarzeń ma związek ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Objawami żylnych lub tętniczych incydentów zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych lub objawami incydentu naczyniowo-mózgowego mogą być:

- nietypowy jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, który może ale nie musi promieniować do lewego ramienia
- nagła duszność
- nagły kaszel bez wyraźnej przyczyny
- każdy nietypowy, nasilony i przedłużający się ból głowy
- nagła częściowa lub całkowita utrata widzenia
- podwójne widzenie
- mowa zamazana lub afazja
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- zapaść z napadem padaczkowym lub bez napadu
- niedowład lub silne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała
- zaburzenia ruchowe
- „ostry brzuch”

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zwiększa się wraz z:

- wiekiem
- dodatnim wywiadem rodzinnym (występowanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy poradzić się specjalisty.
- długotrwałym unieruchomieniem, przejściem poważnej operacji, jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym w obrębie kończyn dolnych, lub ciężkim urazem. W tych przypadkach zaleca się przerwanie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych (w przypadku planowanego zabiegu operacyjnego zaleca się odstawienie środków antykoncepcyjnych na 4 tygodnie przed zabiegiem). Ponowne stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych można rozpocząć po upływie 2 tygodni od odzyskania przez pacjentkę pełnej zdolności do poruszania się. Jeżeli przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie zostało przerwane należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe.
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²)
- brak jest jednomyślności co do roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początkowym stadium lub progresji zakrzepicy żyłnej.

Ryzyko wystąpienia powikłań tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub incydentów naczyniowo-mózgowych u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zwiększa się wraz z:

- wiekiem
- paleniem papierosów (stanowczo odradza się palenie papierosów kobietom powyżej 35 lat, które chcą stosować złożone doustne środki antykoncepcyjne)
- dyslipoproteinemią
- nadciśnieniem tętniczym krwi
- migreną
- nadwagą (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²)
- dodatnim wywiadem rodzinnym (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się predyspozycje genetyczne, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy poradzić się specjalisty.
- wadami zastawkowymi serca
- migotaniem przedsionków

Obecność jednego poważnego, lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych, odpowiednio, może również stanowić kolejne przeciwwskazanie. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów mogących wskazywać na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Należy stosować inne skuteczne metody antykoncepcyjne ze względu na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny).

Należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (więcej informacji na temat „Ciąży i laktacji” patrz punkt 4.6).

Do innych schorzeń, mogących prowadzić do zaburzeń krążenia krwi zalicza się cukrzycę, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit

(choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia bólów migrenowych podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (które mogą stanowić prodromalny objaw udaru niedokrwienego mózgu) może być powodem do natychmiastowego odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

- **Nowotwory**

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały, że w czasie długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (> 5 lat) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Jednak pozostaje nadal kwestią sporną, czy nie wynika to z określonych zachowań seksualnych oraz innych czynników takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych odnotowano stosunkowo niewielkie zwiększenie ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR = 1,24) zdiagnozowania raka piersi u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ryzyko to zmniejsza się stopniowo w ciągu 10 lat po odstawieniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ u kobiet poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, wzrost liczby rozpoznań raka piersi u kobiet obecnie lub niedawno stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia tego nowotworu. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Zaobserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego wykrywania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego tych środków lub ze współdziałania obu tych czynników. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym, niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tego typu środków.

Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach łagodnych nowotworów wątroby i jeszcze rzadszych przypadkach złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących COC. Sporadycznie nowotwory te mogą prowadzić do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Nowotwór wątroby należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym silnego bólu w nadbrzuszu, hepatomegalii lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne.

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

- **Inne choroby**

Progestagenny składnik produktu Naraya jest antagonistą aldosteronu o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia potasu. Jednak w badaniu klinicznym u niektórych pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, przyjmujących jednocześnie leki oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy zwiększało się nieznacznie, choć w nieistotnym stopniu, podczas stosowania drospirenonu. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy w pierwszym cyklu leczenia u pacjentek z objawami niewydolności nerek, u których stężenie potasu przed leczeniem znajdowało się w górnym zakresie normy, w szczególności podczas jednoczesnego stosowania leków oszczędzających potas. Patrz też punkt 4.5.

U kobiet z hipertrójglicydemią, lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo że, u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano niewielki wzrost ciśnienia krwi, jednak w nielicznych przypadkach stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego, który byłby klinicznie istotny. Tylko w tych nielicznych przypadkach odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest uzasadnione. Jeśli, podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet z wcześniej stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym, stwierdza się ciągły wzrost ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie reagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W uzasadnionych przypadkach, jeśli podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego wartość ciśnienia tętniczego krwi została unormowana, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Odnotowano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno podczas ciąży oraz podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: 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 wodzonym obrzękiem naczyńioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które występowały wcześniej podczas ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych wymaga odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo, iż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na odporność na insulinę tkanek obwodowych lub na tolerancję glukozy, nie ma dowodów na konieczność zmiany schematu terapii leczenia cukrzycy u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (zawierające < 0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże, kobiety cierpiące na cukrzycę powinny być pod stałą obserwacją, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych odnotowano przypadki nasilenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety z tendencją do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Produkt ten zawiera 44 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego leku.

Badania lekarskie/konsultacje

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Naraya lub przed ponownym zastosowaniem produktu Naraya należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy również zmierzyć ciśnienie krwi oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe, w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) oraz stanów wymagających szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4).

Należy poinformować pacjentkę o konieczności uważnego zapoznania się z treścią ulotki leku oraz postępowaniem zgodnie ze wskazówkami w niej zawartymi. Częstość oraz charakter badań należy dobrać indywidualnie dla każdej kobiety oraz oprzeć na obowiązujących wytycznych.

Należy poinformować kobietę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku, np. pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego też prawidłowa ocena występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po upływie okresu adaptacyjnego, trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny nie związane z działaniem hormonów i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Badania te mogą obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić podczas przerwy w stosowaniu tabletek Naraya. Jeśli złożone doustne środki antykoncepcyjne były stosowane zgodnie z wskazówkami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Jednakże, jeśli stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie przebiegało zgodnie ze wskazówkami, a w przerwie między przyjmowaniem tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach w celu sprawdzenia możliwości wystąpienia interakcji.

- Wpływ innych leków na działanie produktu Naraya

Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do występowania krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu. W literaturze opisywano następujące interakcje.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi pobudzającymi aktywność enzymów wątrobowych, co może zwiększyć klirens hormonów płciowych (np. z fenytoiną, barbituranami, prymidonem, karbamazepiną, ryfampicyną, bozentanem, lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV (tj. rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie również z oksykARBazepiną, topiramatem, felbamatem, rytonawirem, gryzeofulwiną i produktami leczniczymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Maksymalna indukcja enzymów jest zazwyczaj obserwowana w ciągu około 10 dni, lecz może utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu podawania leku.

Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego

Istnieją doniesienia o nieskuteczności antykoncepcji podczas jednoczesnego stosowania antybiotyków, takich jak penicyliny czy tetracykliny. Mechanizmy tych interakcji nie zostały wyjaśnione.

Postępowanie

Kobiety, które przez krótki czas stosowały którykolwiek produkt z grup wymienionych powyżej lub pojedyncze substancje czynne (indukujące enzymy wątrobowe) oprócz ryfampicyny, powinny poza stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego przez pewien czas stosować dodatkowo barierową metodę antykoncepcyjną w trakcie stosowania oraz przez 7 dni po jego zakończeniu.

W przypadku kobiet leczonych ryfampicyną należy stosować złożone doustne środki antykoncepcyjne oraz dodatkowo barierową metodę antykoncepcyjną w trakcie oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

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

Kobiety leczone antybiotykami (oprócz ryfampicyny, patrz wyżej) powinny stosować barierową metodę antykoncepcyjną przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli jednocześnie stosowany produkt leczniczy przyjmowany jest dłużej niż do zakończenia przyjmowania tabletek w blisterze COC, należy rozpocząć kolejny blister COC bez zachowania zwykłej przerwy w zażywaniu tabletek.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez układu enzymatycznego cytochromu P450. Istnieje zatem niewielkie prawdopodobieństwo, że inhibitory tych enzymów wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu Naraya na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem, stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać się (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji, przeprowadzonych *in vitro* oraz badań interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę oraz midazol jako substraty markerowe stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych jest niewielkie.

- Inne interakcje

U pacjentek bez niewydolności nerek, jednoczesne stosowanie drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków zapalnych nie wykazało znaczącego wpływu na stężenie potasu w surowicy. Nie prowadzono jednak badań nad wpływem jednoczesnego stosowania produktu Naraya z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku, podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji

lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz wskaźniki krzepnięcia i fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz stężenie aldosteronu w surowicy dzięki łagodnemu działaniu przeciwwieralokortykosteroidowemu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Naraya w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Jeśli podczas stosowania produktu Naraya kobieta zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Szerokie badania epidemiologiczne nie wykazały, ani zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, gdy środki te były stosowane we wczesnym okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane podczas ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych badań nie można wykluczyć działania niepożądanego związanego z hormonalnym działaniem substancji czynnych. Jednakże, powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w czasie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Naraya w czasie ciąży są zbyt ograniczone aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące szkodliwego działania produktu Naraya na ciążę, stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na laktację, ponieważ mogą zmniejszać ilość oraz modyfikować skład pokarmu. Dlatego też, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne środki 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 środki antykoncepcyjne nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących COC, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania drospirenonu z etynyloestradiolem zgłoszono następujące działania niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (ang. MedDRA SOCs – MedDRA System Organ Class). Częstości określono na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość reakcji niepożądanych		
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbęd często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza Opryszczka zwykła	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja alergiczna	Astma oskrzelowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenia snu Zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje Zawroty głowy	
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe Częstoskurcz	
Zaburzenia naczyniowe		Zatorowość płucna Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Migrena Żylaki	Choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Nudności Wymioty Zapalenie żołądka i jelit Biegunka Zaparcie Zaburzenia żołądka i jelit	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Wyprysk Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok Zaburzenia skórne	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból karku Ból kończyny Kurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zapalenie pęcherza moczowego	

Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Ból piersi Powiększenie piersi Bolesne miesiączkowanie Krwotok maciczny	Nowotwór piersi Zmiany włóknisto- torbielowate piersi Mleketok Torbiel jajnika Uderzenia gorąca Zaburzenie miesiączkowania Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Wydzielina z narządów płciowych Zaburzenia sromu i pochwy Suchość pochwy Ból miednicy Podejrzenie nieprawidłowości w badaniu cytologicznym rozsmazu z szyjki macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk Osłabienie Ból Nadmierne pragnienie Wzmoczone pocenie	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

W celu opisanja poszczególnych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nimi stanów zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię MedDRA.

U kobiet stosujących COC zgłoszono wymienione niżej ciężkie zdarzenia niepożądane, omówione w punkcie 4.4.

- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył.
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Nowotwory wątroby.
- Występowanie lub nasilanie się stanów, których związek ze stosowaniem COC nie jest przesądzony: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, mięśniak macicy, porfiria, toczén rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna.
- Ostuda.
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać odstawienia COC aż do normalizacji parametrów czynności wątroby.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą prowokować lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Częstość rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących COC jest nieznacznie zwiększona. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, nadmierna liczba takich rozpoznaj jest mała

w porównaniu z ogólnym ryzykiem raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem COC jest nieznany. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.3 i 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu Naraya. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących przedawkowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, objawy, jakie mogą wówczas wystąpić są następujące: nudności, wymioty oraz, u młodych dziewcząt, niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum i należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): progestageny i estrogeny, produkt złożony
kod ATC: G03AA12

Index Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,11 (górna wartość obustronnej granicy ufności 95%: 0,60).
Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (górna wartość obustronnej granicy ufności 95%: 0,91).

Działanie antykoncepcyjne produktu Naraya jest oparte na interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji oraz zmiany w endometrium.

Naraya jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen: drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie antyandrogenne oraz niewielkie działanie antymineralokortykosteroidowe. Nie ma właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz antyglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom, profil farmakologiczny drospirenonu jest bardzo zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że niewielkie właściwości przeciwwmineralokortykosteroidowe produktu Naraya powodują lekkie działanie przeciwwmineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu maksymalne stężenie substancji aktywnej w surowicy krwi występuje po upływie 1-2 godzin i wynosi około 38 ng/ml. Biodostępność wynosi 76-85 %. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność drospirenonu.

Dystrybucja

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

Drospirenon wiąże się albuminami surowicy krwi, ale nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) i globulinami wiążącymi kortykoidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Tylko od 3 % do 5 % całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w stanie wolnym. Zwiększenie stężenia SHBG w surowicy krwi, spowodowane

działaniem etynyloestradiolu, nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Po podaniu doustnym, drospirenon podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu krwi to: postać kwasowa drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia się pierścienia laktonowego i 3-siarczan 4,5-dihydro-drospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez cytochrom P450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania tego enzymu oraz następujących cytochromów: P450 1A1, P450 2C9 oraz P450 2C19.

Wydalenie

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalone w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalone z kałem i moczem w stosunku około 1,2 - 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania produktu, maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 w wyniku końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

W stanie stacjonarnym stężenie drospirenonu w surowicy u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CLcr, 50-80 mL/min) było porównywalne ze stężeniem u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy było większe o około 37% u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr, 30 - 50 ml/min) niż u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi czynnościami nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazało żadnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po jednorazowym podaniu doustnym drospirenonu klirens został zmniejszony o 50 % 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 występującej jednocześnie cukrzycy oraz leczenia spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi ponad górną granicę normy. Podsumowując, drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i pochodzącymi z Japonii.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po podaniu pojedynczej dawki, maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po upływie 1-2 godzin od doustnego podania i wynosi 33 pg/ml. Etynyloestradiol podlega efektowi pierwszego przejścia, który wykazuje dużą zmienność indywidualną. Całkowita biodostępność wynosi około 60 %. U około 25 % badanych osób wykazano, że równoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza biodostępność etynyloestradiolu.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz CBG. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

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

Wydalenie

Praktycznie nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi dynamicznej ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0-2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu i etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działania farmakologiczne. W szczególności, badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały embriotoksyczne i toksyczne działanie na płód, u zwierząt postrzeganych jako gatunki swoiste. W przypadku zastosowania dawki drospirenonu przekraczającej dawkę stosowaną u osób przyjmujących produkt Naraya odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów u szczurów natomiast nie zaobserwowano tego działania u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K 30
Kroskarmeloza sodowa
Polisorbat 80
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Otoczka Opadry II 85F34610 Pink o składzie:
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek brunatny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Rodzaje opakowań:

1 x 21 tabletek powlekanych
2 x 21 tabletek powlekanych
3 x 21 tabletek powlekanych
6 x 21 tabletek powlekanych
13 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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: 16627

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

17.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.01.2012