

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.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Naraya Plus powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Naraya Plus, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

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 rozpoczynać 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 24 godziny**, 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 24 godziny**, 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. Kobieta może 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 24 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 24 godziny, 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 hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (CHCs) w razie występowania któregośkolwiek z poniższych stanów. Jeśli którykolwiek z tych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)

- o Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczone przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
- o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych np. oporność na aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
- o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
- o Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- 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.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego Naraya Plus jest przeciwwskazane w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir lub dasabuwir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Naraya Plus.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Naraya Plus.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (CHC) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Naraya Plus może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Naraya Plus, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

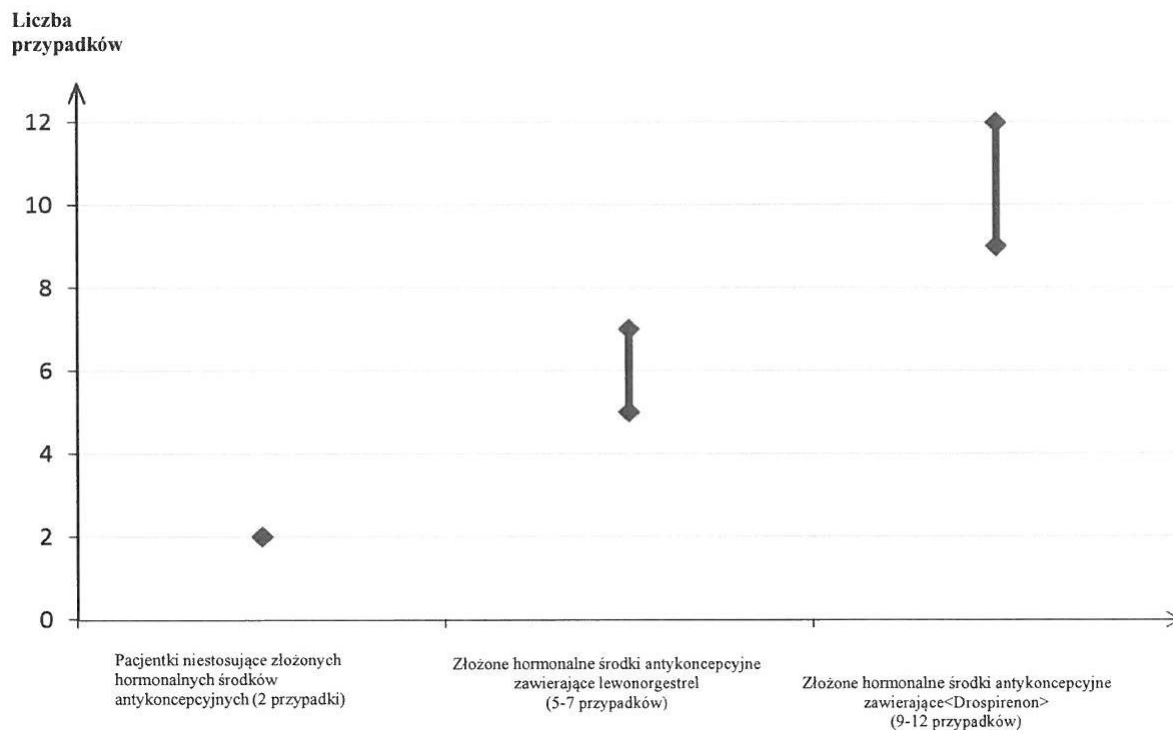
W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Liczba przypadków żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy innych naczyń krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach.

Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Naraya Plus jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylniej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch

<p>miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.</p> <p>Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Naraya Plus nie przzerwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;

- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Naraya Plus jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców,	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty

szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ocieężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

W razie podejrzenia lub potwierdzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) lub tętniczego zaburzenia zakrzepowo-zatorowego (ATE), stosowanie CHC należy przerwać. Ze względu na teratogenne działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny) należy rozpocząć stosowanie innej odpowiedniej metody antykoncepcji.

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 uwzględniać 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.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir lub dasabuwir w monoterapii lub w połączeniu z rybawirynelem, większe niż 5-krotne zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) powyżej górnej granicy normy (ang. *upper limit of normal*, ULN), występowało istotnie statystycznie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol takie, jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3 i 4.5).

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 hipertrójglicydemią lub z hipertrójglicydemią 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 ciążarnych, 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 etynyloestradolu). 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.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Każda różowa tabletkę tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej, każda biała tabletkę 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).

Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Naraya Plus w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Kobiety należy informować o tym, że hormonalne środki 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.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir lub dasabuwir, z lub bez rybawirynu może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkt 4.3 i 4.4). W związku z tym u kobiet stosujących Naraya Plus, przed rozpoczęciem stosowania tych produktów leczniczych, należy zmienić stosowaną metodę antykoncepcji (np. na środki antykoncepcyjne zawierające

tylko progestageny lub niehormonalne środki antykoncepcyjne). Produkt leczniczy Naraya Plus można zastosować ponownie po 2 tygodniach od zakończenia stosowania tych produktów leczniczych.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Naraya Plus

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych, a to z kolei może skutkować wystąpieniem krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody antykoncepcyjne należy stosować podczas całego okresu przyjmowania także innego leku oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie trwa po zakończeniu przyjmowania tabletek zawierających substancję czynną z bieżącego opakowania doustnego złożonego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długotrwałe

U kobiet długotrwałe przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

W literaturze opisywano następujące interakcje.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.

Barbiturany, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV - rytonawir, newirapina, efawirens, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie leków przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji oraz przestrzegać odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu, lub obu grup hormonów.

W badaniu wielodawkowym, w którym podawano drospirenon (3 mg/dobę) z etynyloestradiolem (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Wpływ produktu Naraya Plus na inne produkty lecznicze

Złożone doustne środki 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. lamotryginy).

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.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- 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.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Naraya Plus należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia			kandydoza	

i zarażenia pasożytnicze				
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, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)	
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		trądzik, świąd,	ostuda, wyprysk	rumień wielopostaciowy

podskórnej		wysypka	łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, zaburzenia skóry, rozstępy na skórze, kontaktowe zapalenie skóry, świątłoczule zapalenie skóry, guzek skórny	
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, zapalenie pochwy, zaburzenia krwawień miesięczkowych, bolesne miesiączki, skąpe krwawienia, miesiączki krwotoczne, suchość pochwy, nieprawidłowy rozmaz szyjkowy (metodą Papanicolaou), obniżone libido	bolesne stosunki płciowe, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku, krwawienie z odstawienia, torbiele piersi, rozrost piersi, nowotwór piersi, polip szyjki macicy, zanik błony śluzowej trzonu macicy, torbiel jajnika, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, wzmózona 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

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

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

- 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.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 dwustronna granica 95% przedziału ufności: 0,85).

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronna granica 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 przeciweglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą wskazywać na niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowego Naraya Plus wywołanego 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.

Biotransformacja

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 etynyloestradolu pomiędzy kobietami pochodzenia japońskiego i kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradol 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 etynyloestradolu po jednoczesnym spożyciu pokarmu; u pozostałych uczestników nie wykazano tego działania.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradolu w osoczu ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie końcowej eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Etynyloestradol 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.

Biotransformacja

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradol ulega sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego oraz w wątrobie. Etynyloestradol 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 etynyloestradolu wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Etynyloestradol w postaci niezmienionej nie jest wydalany w znaczącej ilości. Metabolity etynyloestradolu 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 etynyloestradolu 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 etynyloestradolu 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 małych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne (różowe):

- **Rdzeń tabletki:**
 - Laktoza jednowodna
 - Skrobia żelowana kukurydziana
 - Powidon K-30 (E1201)
 - 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 K-30 (E1201)
 - 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

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20615

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

02.10.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2019 r.