

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 44 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.  
Różowe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 5,7 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Antykoncepcja doustna.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Droga podania: podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 24 kolejne dni, bez przerwy. Naraya Flex może być przyjmowana przez kolejne 120 dni bez przerwy, po których musi nastąpić 4-dniowa przerwa.

#### **Tabletki można przyjmować według dwóch schematów:**

##### **1. Schemat podstawowy (dzień 1-24)**

Po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego Naraya Flex, tabletki należy przyjmować przez 24 kolejne dni, bez przerwy. Następnie kobieta może zdecydować czy:

- zrobić 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek
- kontynuować przyjmowanie tabletek do 120 dni (patrz poniżej „schemat elastyczny”).

##### **2. Schemat elastyczny (dni 25-120)**

W dniach 25-120, tabletki mogą być przyjmowane każdego dnia, bez przerwy, aż do maksymalnie 120 dni. Podczas tego okresu, kobieta może sama zdecydować, czy zrobić 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek (kiedy wystąpi krwawienie z odstawienia). Czterodniową przerwę należy zrobić po nieprzerwanym przyjmowaniu tabletek przez okres 24 dni.

W trakcie „elastycznego schematu” stosowania (dzień 25-120), jeśli wystąpi utrzymujące się krwawienie (przez trzy kolejne dni) wskazane jest, aby pacjentka zrobiła 4-dniową przerwę, podczas której zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia, co spowoduje zmniejszenie całkowitej ilości dni krwawienia.

#### **Przerwa, podczas której pacjentka nie przyjmuje tabletek**

Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie powinna być dłuższa niż 4 dni i powinna nastąpić jeśli tabletki były przyjmowane codziennie przez kolejne 24 dni.

**Podczas 4-dniowej przerwy**, zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie może nie skończyć się przed rozpoczęciem kolejnego opakowania tabletek.

**Po 4-dniowej przerwie**, należy rozpocząć nowy cykl przyjmowania tabletek. Cykl trwa od minimum 24 dni, a maksymalnie do 120 dni. Po codziennym nieprzerwanym przyjmowaniu tabletek przez 24 dni, pacjentka może ponownie zrobić 4-dniową przerwę lub kontynuować przyjmowanie tabletek do 120 dnia, według „elastycznego schematu”.

#### **Cykl bez 4-dniowej przerwy w „elastycznym schemacie” przyjmowania produktu leczniczego**

Czterodniowa przerwa w przyjmowaniu produktu leczniczego, nie może nastąpić później niż po upływie 120 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek.

#### **Przyjmowanie tabletek w czasie „podstawowego schematu”**

W celu prawidłowego przyjmowania tabletek produktu leczniczego w „podstawowym schemacie” stosowania, zaleca się, aby rozpoczęcie nowego blistra, zawierającego 24 tabletki, nastąpiło po 4-dniowej przerwie.

W celu zapewnienia pacjentce dostępu do produktu leczniczego, należy wystawić receptę na kolejne opakowanie zanim pacjentka skończy stosować tabletki z ostatniego blistra.

#### **Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Naraya Flex**

- 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).

Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.

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

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Naraya Flex 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 leczniczego Naraya Flex zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

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

Kobieta przyjmująca tabletki zawierające tylko progestagen może przejść na stosowanie produktu leczniczego Naraya Flex w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich

usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach – w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). Jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Naraya Flex.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży  
Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego. 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 dodatkowej 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 miesiączkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek**

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 według następujących zasad:

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 4 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:

- **Dzień 1 do 7**

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto przez następnych 7 dni należy dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, 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.

- **Dzień 8 do 14**

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, produkt leczniczy 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.

- **Dzień 15 do 24**

Ryzyko zmniejszenia skuteczności produktu antykoncepcyjnego jest duże z powodu zbliżającej się przerwy w przyjmowaniu produktu leczniczego. Jednakże można zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania produktu leczniczego. Postępowanie według jednej z dwóch poniższych zasad zapobiega konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, o ile wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu

7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia jednej tabletki. W innym razie należy zastosować się do pierwszej z dwóch poniższych opcji, a ponadto przez kolejne 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze aż do wykorzystania wszystkich 24 tabletek z blistra. Należy pominąć 4-dniową przerwę w stosowaniu tabletek. Przyjmowanie tabletek z następnego blistra należy rozpocząć od razu po skończeniu aktualnie stosowanego blistra. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z kolejnego blistra zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Pacjentka może również odstawić tabletki z aktualnie stosowanego blistra. Powinna wówczas zrobić 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, uwzględniając dni, w których pominięto tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

- **Dzień 25 do 120**

Ryzyko zmniejszenia skuteczności produktu antykoncepcyjnego jest duże z powodu zbliżającej się przerwy w przyjmowaniu produktu leczniczego. Jednakże można zapobiec zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej poprzez odpowiednie dostosowanie schematu przyjmowania produktu leczniczego. Postępowanie według jednej z dwóch poniższych zasad zapobiega konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, o ile wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia jednej tabletki. W innym razie należy zastosować się do pierwszej z dwóch poniższych opcji, a ponadto przez kolejne 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę natychmiast po przypomnieniu sobie o pominięciu dawki, nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Kolejne tabletki należy przyjmować codziennie o zwykłej porze, nie pomijając żadnej tabletki przez 7 kolejnych dni.
2. Pacjentka może również odstawić tabletki z aktualnie stosowanego blistra. Powinna wówczas zrobić 4-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, uwzględniając dni, w których pominięto tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

W przypadku pominięcia tabletki przez pacjentkę i nie wystąpieniu krwawienia z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

### **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 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.

### **Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach**

#### *Dzieci i młodzież*

Naraya Flex jest wskazany tylko po wystąpieniu pierwszej miesiączki.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie dotyczy. Naraya Flex nie jest wskazana po menopauzie.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Naraya Flex jest przeciwwskazana u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 i 5.2.

### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Naraya Flex jest przeciwwskazana u kobiet z ciężką lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 i 5.2.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nie należy stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (ang. COC), jeżeli występuje którykolwiek ze stanów wymienionych poniżej.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
  - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA)
  - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
  - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
  - 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
- 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
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego Naraya Flex 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 Flex.

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 Flex.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia występowania ŻChZZ lub ATE, należy przerwać stosowanie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, odpowiednia alternatywna metoda antykoncepcji powinna być zastosowana ze względu na teratogenne działanie leczenia przeciwzakrzepowego (kumaryny).

### **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych 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 Flex 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 Flex, 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 się<sup>1</sup>, 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 6<sup>2</sup> 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.

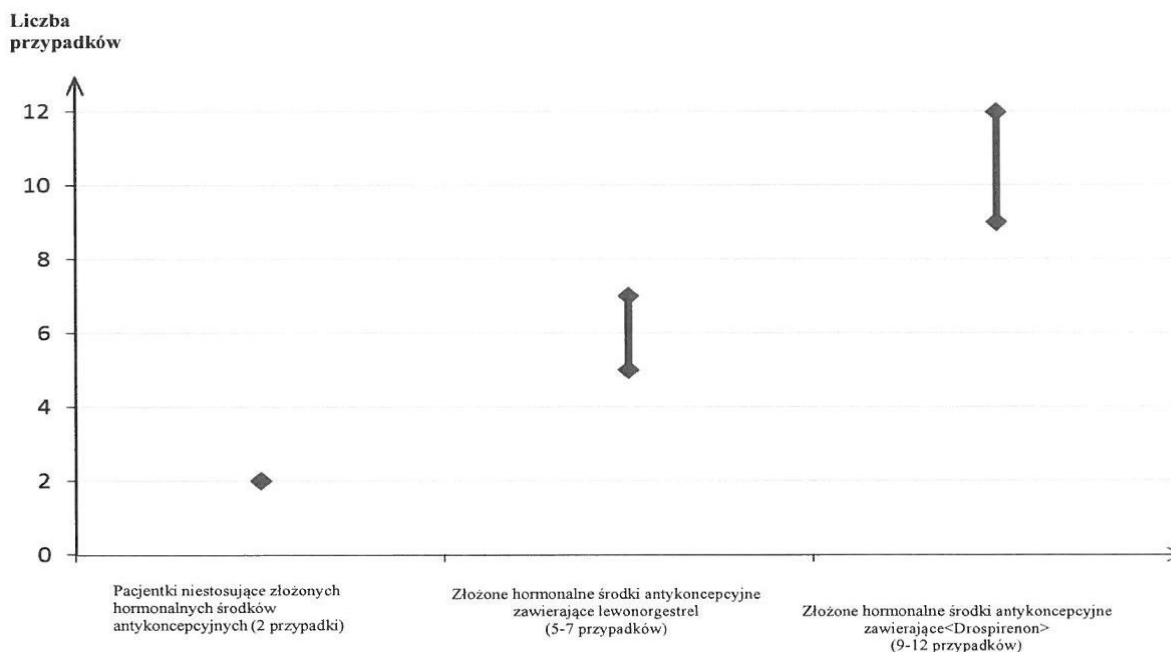
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



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

### Czynniki ryzyka żylnych 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 Flex jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (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 żylnych 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 żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	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 leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.  Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe,



Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	jeśli stosowania produktu leczniczego Naraya Flex nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

### **Objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

### **Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko wystąpienia tętnicznych 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 Flex jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty 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 <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów 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 produkty 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 sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

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

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisk, ociążałość, 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, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

### **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 doustne środki antykoncepcyjne. 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 etynyloestradolu) zmniejsza się ryzyko raka endometrium i raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również środków 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 rybawirynem, 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 etynyloestradol takie, jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3 i 4.5).

### **Inne choroby**

Progestagenny składnik produktu leczniczego Naraya Flex 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, które przyjmują 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.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano niewielkie wyższe ciśnienia tętnicze krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. 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 ciążowych; utrata słuchu związana z otosteklozą.

U kobiet z wodzonym obrzękiem naczyńworuchowym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczyńworuchowego.

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.

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 tabletką produktu leczniczego 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 leczniczego Naraya Flex lub przed ponownym zastosowaniem produktu leczniczego Naraya Flex 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). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Naraya Flex w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej 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.

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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

### **Zaburzenia cyklu miesięczkowego**

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), 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 Flex. 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 produktach leczniczych w celu sprawdzenia możliwości wystąpienia interakcji.

- 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 Flex, 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 Flex można zastosować ponownie po 2 tygodniach od zakończenia stosowania tych produktów leczniczych.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Naraya Flex  
Interakcje mogą wystąpić z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w wątrobie, co może powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych i co może prowadzić do występowania krwawienia śródcyklicznych i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu leczniczego.

### Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje zwykle po kilku tygodniach. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może utrzymywać się przez mniej więcej 4 tygodnie.

#### Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji. Mechaniczna metoda antykoncepcji musi być stosowana podczas całego okresu leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, następane opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez zazwyczaj stosowanej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

#### Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe, zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W literaturze opisywano następujące interakcje.

*Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymów), np. Barbituranay, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV: rytonawir, newirapina i efewirenz oraz prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata i produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).*

*Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:* Jednoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z wieloma inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym jednoczesne stosowanie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, należy zapoznać się z informacją o leku jednocześnie stosowanych produktów leczniczych przeciwko HIV lub HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji i zastosowania odpowiednich zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, należy stosować dodatkowe mechaniczne środki antykoncepcyjne w przypadku stosowania inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

### Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów jest nieznane.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu, jednoczesnym zastosowaniem drospirenon (3 mg/dobę) + etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało zwiększenie AUC (0-24 h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

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

- Wpływ produktu leczniczego Naraya Flex 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 interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę lub midazol jako substraty markerowe stwierdzono, że klinicznie istotne ryzyko wystąpienia interakcji drospirenonu w dawce 3 mg z innymi substancjami czynnymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 jest niewielkie.

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

- Inne rodzaje interakcje

U pacjentek bez niewydolności nerek, jednoczesne stosowanie drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie wykazało znaczącego wpływu na stężenie potasu w surowicy. Nie prowadzono jednak badań nad wpływem jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Naraya Flex 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 przeciwmineralokortykosteroidowemu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Naraya Flex w czasie ciąży jest przeciwwskazane. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Naraya Flex 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 występowanie działań niepożądanych 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 leczniczego Naraya Flex w czasie ciąży są zbyt ograniczone aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące szkodliwego działania produktu leczniczego Naraya Flex na ciążę, stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Krwawienie z odstawienia podczas „elastycznego schematu” stosowania zwykle nie występuje co 4 tygodnie, ale ze zmniejszoną częstotliwością z przerwami aż do 120 dni. Nieoczekiwana ciąża może być trudna do rozpoznania. Jeśli pacjentka podejrzewa, że może być w ciąży, należy jej zalecić wykonanie testu ciążowego.

#### 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.

Podjęciem decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Naraya Flex należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **Opis wybranych działań niepożądanych**

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

Poniższe działania niepożądane odnotowano u kobiet przyjmujących produkt leczniczy (Yaz) drospirenon 3 mg i etynylestradiol 0,02 mg, przyjmowany w schemacie stosowania 24/4 dni.

Tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – ang. MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią terminologię MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Trombocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna	Nadwrażliwość



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie apetytu, Jadłowstręt, Hiperkaliemia, Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	**Depresja, **Obniżone libido 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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, Świąd, Wysypka	Ostuda, Wyprysk Łysienie, Trądzikowe zapalenie skóry, Suchość skóry, Rumień guzowaty, Nadmierne owłosienie, Zaburzenia skóry, Rozstępy na skórze, Kontaktowe zapalenie skóry, Światłoczułe zapalenie skóry, Guzek skórny	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, Ból kończyn, Skurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, Nieregularne krwawienia lub plamienia, *Brak miesiączki	Kandydoza pochwy, Ból w miednicy, Powiększenie piersi, Dysplazja piersi, Krwawienia z macicy lub pochwy* Uplawy, Uderzenia gorąca, Zapalenie pochwy, Zaburzenia krwawień miesięczkowych, Bolesne miesiączki, Skąpe krwawienia, Miesiączki krwotoczne, Suchość pochwy, Nieprawidłowy rozmaz szyjkowy (metodą Papanicolaou)	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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbym często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie, Wzmozona potliwosc, Obrzek (obrzek uogolniony, obrzek obwodowy, obrzek twarzy)	Zle samopoczucie	
Badania diagnostyczne		Zwiekszenie masy ciala	Zmniejszenie masy ciala	

\*nieregularne krwawienia zwykle ustępują podczas dalszego stosowania

\*\* działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych, u kobiet przyjmujących produkt leczniczy drospirenon 3 mg i etynyloestradiol 0,02 mg, przyjmowany w „elastycznym schemacie” stosowania do 120 dni.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie tętnicze krwi;
- nowotwory wątroby;
- brak decydujących danych dotyczących związku złożonych doustnych środków 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, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogennego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

#### *Interakcje*

W wyniku interakcji doustnych środków antykoncepcyjnych i innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) mogą wystąpić krwawienia śródcykliczne i (lub) brak skuteczności antykoncepcyjnej (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  
Faks: +48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego Naraya Flex. 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: Progestageny i estrogeny, produkty złożone o stałej dawce  
kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody przy stosowaniu drospirenonu 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg w podstawowym schemacie 24/4 (przyjmowanie przez kolejne 24 dni tabletek zawierających substancje czynne, po których następuje 4-dniowa przerwa w stosowaniu tabletek) wynosi: 0,41 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 0,85). Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 1,30).

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z drospirenonem 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg podawanym w „elastycznym schemacie” do 120 dni, wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody wynosił: 0,59 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 1,22). (Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,63 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 1,24).

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

Naraya Flex jest złożonym doustnym środkiem 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 przemawiać za istnieniem niewielkiego efektu antyminalokortykosteroidowego produktu leczniczego Naraya Flex wywołanego przez niewielkie właściwości antyminalokortykosteroidowe.

Produkt leczniczy Naraya Flex jest doustnym środkiem antykoncepcyjnym, z możliwością stosowania według „elastycznego schematu”, opartego na „podstawowym schemacie” stosowania drospirenonu 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg (schemat 24/4; oparty na schemacie stosowania produktu leczniczego Yaz®), dlatego też najkrótszy okres stosowania produktu leczniczego wynosi 24 dni, a okres wolny od stosowania produktu leczniczego 4 dni.

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie w grupach równoległych (UE / Kanada), porównujące stosowanie drospirenonu 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg według „elastycznego

schematu” podawania, do 120 dni ze stosowaniem drospirenonu 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg według „schematu podstawowego” 24/4 dni, wykazały, że stosowanie „schematu elastycznego” w celu zmniejszenia średniej ilości dni podczas, których występuje krwawienie z 66 dni („schemat podstawowy” 24/4) do 41 dni (schemat elastyczny).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego drospirenon 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg, według schematu podstawowego 24/4, u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym przeprowadzono dwa podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badania.

Po sześciu miesiącach leczenia, w porównaniu z placebo, produkt leczniczy, zawierający drospirenon 3 mg z etynyloestradiolem 0,02 mg, stosowany w podstawowym schemacie 24/4 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 wyższy procent przypadków 11,8% (18,6% wobec 6,8%) ocenionych jako „czysty” lub „prawie czysty” zgodnie ze skalą Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### • Drospirenon

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml zostaje osiągnięte po około 1 do 2 godzin od zażycia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

#### Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami surowicy, nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin – SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. corticoid binding globulin – CBG). Jedynie od 3 do 5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie poziomu SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami surowicy. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

#### Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego 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 2-3 jako konsekwencja współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów czasu pomiędzy przyjmowaniem kolejnych dawek.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Grupy etniczne*

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

### • **Etynyloestradiol**

#### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega sprzęganiu w błonie śluzowej jelita cienkiego oraz w wątrobie. Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów

hydroksyloowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

### Eliminacja

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

### Stan stacjonarny

Stan stacjonarny jest osiągany po około 14 dniach ciągłego codziennego przyjmowania tabletek; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem wynoszącym w przybliżeniu 1,5 do 2,3.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działania drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczają poza znane działania 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 Flex odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów, jednak efektu takiego nie zaobserwowano u małp.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

- Laktoza jednowodna
- Skrobia żelowana kukurydziana
- Magnezu stearynian (E470b)
- Powidon K-30
- Kroskarmeloza sodowa
- Polisorbat 80

#### *Otoczka tabletki:*

- Alkohol poliwinylowy
- Makrogol 3350
- Talk
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Tlenek żelaza żółty (E172)
- Tlenek żelaza czerwony (E172)
- Tlenek żelaza czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry zawierają 24 tabletki powlekane.

Pudełko kartonowe zawiera 1 blister, w sumie 24 tabletki.

Pudełko kartonowe zawiera 5 blisterów, w sumie 120 tabletek.

Każde opakowanie produktu leczniczego Naraya Flex zawiera siedem (1x7) lub trzydzieści pięć (5x7) naklejek samoprzylepnych, z oznakowaniem dni tygodnia.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

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: 23261

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.03.2019 r.