

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lisvy 60 mikrogramów/24 godziny + 13 mikrogramów/24 godziny system transdermalny plaster

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

Każdy system transdermalny, plaster, o powierzchni 11 cm<sup>2</sup> zawiera 2,10 mg gestodenu i 0,55 mg etynyloestradiolu.

Każdy system transdermalny, plaster w ciągu 24 godzin uwalnia 60 mikrogramów gestodenu i 13 mikrogramów etynyloestradiolu (co odpowiada 20 mikrogramom dawki doustnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

System transdermalny, plaster.

System transdermalny, plaster, typu matrycowego, składający się z pięciu warstw.

Okrągły, przezroczysty plaster o powierzchni 11 cm<sup>2</sup>. Powierzchnię klejącą plastra zabezpiecza dwuczęściowa, kwadratowa, przezroczysta, błyszcząca folia ochronna.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Antykoncepcja hormonalna u kobiet.

Produkt leczniczy Lisvy jest przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego określono w grupie kobiet w wieku od 18 do 45 lat.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Lisvy 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 Lisvy, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

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

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Lisvy stosuje się w 28-dniowym (4-tygodniowym) cyklu:

Przez trzy kolejne tygodnie (21 dni) raz na tydzień usuwa się zużyty i nakleja nowy plaster. W czwartym tygodniu nie nakleja się plastra. W tym czasie powinno wystąpić przypominające miesiączkę krwawienie z odstawienia. Tydzień po usunięciu ostatniego plastra rozpoczyna się kolejny, 4-tygodniowy cykl, poprzez nałożenie nowego plastra (w tym samym dniu tygodnia co poprzednio - „Dzień zmiany plastra”), bez względu na to, czy krwawienie z odstawienia trwa nadal, czy też zakończyło się. W przypadku, gdy krwawienie z odstawienia nie wystąpiło, patrz "Ograniczona kontrola cyklu" w punkcie 4.4. Szczegółowe instrukcje, kiedy naklejać lub usunąć plaster, patrz "Dzień zmiany plastra" w punkcie „Jak stosować produkt leczniczy Lisvy”.

### Kiedy rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lisvy po raz pierwszy

- Jeżeli wcześniej (w poprzednim miesiącu) nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych Plaster należy nakleić w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Dopuszcza się rozpoczęcie stosowania produktu pomiędzy 2 a 5 dniem, jednak w pierwszym cyklu konieczne jest stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez 7 dni od naklejenia pierwszego plastra.

- Jeżeli wcześniej stosowano złożony hormonalny środek antykoncepcyjny (złożony, doustny środek antykoncepcyjny, pierścień dopochwowy lub inny system transdermalny, plaster)

Plaster należy nakleić najlepiej w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej, zawierającej hormony tabletki antykoncepcyjnej, lecz nie później, niż w dniu następującym po przerwie w zażywaniu tabletek lub po okresie zażywania tabletek nie zawierających hormonów.

Przy zmianie z pierścienia dopochwowego lub innego systemu transdermalnego, plastra, kobieta powinna nakleić plaster najlepiej w dniu usunięcia ostatniego pierścienia lub plastra w danym cyklu, lecz nie później niż w dniu, w którym przypadłoby zastosowanie kolejnego pierścienia lub plastra.

- Jeżeli w poprzednim cyklu stosowano produkty antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen (tabletki zawierające wyłącznie progestagen (minipigułki), iniekcje, implanty) lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen

Zmiany z tabletki zawierającej wyłącznie progestagen na produkt leczniczy Lisvy, można dokonać w dowolnym dniu (w przypadku implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego – w dniu jego usunięcia, a w przypadku preparatów w postaci wstrzyknięć – w dniu, w którym przypadłoby następne wstrzyknięcie). W każdym z tych przypadków należy kobiecie doradzić stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni od naklejenia pierwszego plastra.

- Po przerwaniu ciąży w pierwszym trymestrze

Można od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lisvy. W takim przypadku nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub po przerwaniu ciąży w drugim trymestrze

Należy zalecić rozpoczęcie stosowania produktu pomiędzy 21 a 28 dniem po porodzie lub aborcji w drugim trymestrze. W przypadku rozpoczęcia stosowania plastrów później, należy zalecić stosowanie dodatkowej, mechanicznej metody antykoncepcji przez 7 dni od naklejenia pierwszego plastra. Jeżeli jednak doszło już do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Lisvy należy wykluczyć ciążę lub należy poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

### Jak stosować produkt leczniczy Lisvy

Produkt leczniczy Lisvy stosuje się w 28-dniowym (4-tygodniowym) cyklu (1 plaster na tydzień przez 3 kolejne tygodnie, po których następuje 7-dniowa przerwa, w której nie nakleja się plastra). W danym czasie można mieć naklejony tylko jeden plaster. Każdy kolejny cykl rozpoczyna się natychmiast po 7-dniowej przerwie bez plastra, bez względu na to, czy krwawienie z odstawienia trwa nadal czy też zakończyło się.

- Dzień zmiany plastra

Każdy następny plaster należy naklejać tego samego dnia tygodnia. Jest to tak zwany „Dzień zmiany plastra”. Na przykład, jeżeli pierwszy plaster został naklejony w niedzielę, wszystkie następne plastry powinny być naklejane w niedzielę. W danym czasie można mieć naklejony tylko jeden plaster.

**Pierwszy plaster** Dzień 1: naklejenie pierwszego plastra (kobiety rozpoczynające stosowanie produktu leczniczego Lisvy, patrz punkt ”Kiedy rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lisvy”)

**Drugi plaster** Dzień 8: usunięcie pierwszego plastra i bezzwłoczne naklejenie drugiego plastra

**Trzeci plaster** Dzień 15: usunięcie drugiego plastra i bezzwłoczne naklejenie trzeciego plastra

**Bez plastra** Dzień 22: usunięcie trzeciego plastra (bez naklejania plastra od 22. do 28. dnia)

Plaster należy usuwać tego samego dnia tygodnia („Dzień zmiany plastra”). Zmianę plastra można przeprowadzić o dowolnej porze w wyznaczonym „Dniu zmiany plastra”. Kolejne cykle rozpoczynają się tego samego „Dnia zmiany plastra”, po 7 dniach przerwy, w której nie nakleja się plastra (Dni 22.-28.).

- Dni bez naklejania plastra

Od 22. (po usunięciu trzeciego plastra) do 28. dnia (Tydzień 4.) nie nakleja się plastra.

*W żadnym wypadku nie wolno dopuścić, aby przerwa w której nie nakleja się plastra była dłuższa niż 7 dni.*

W przypadku, gdy przerwa w której nie nakleja się plastra jest dłuższa niż 7 dni, KOBIETA MOŻE NIE BYĆ CHRONIONA PRZED ZAJŚCIEM W CIAŻĘ. Możliwie szybko, gdy tylko kobieta zauważy, że opóźniła rozpoczęcie nowego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl poprzez naklejenie nowego plastra, a przez 7 kolejnych dni należy stosować dodatkową metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywa, środki plemnikobójcze, kapturek dopochwowy (diafragma). Tak jak w przypadku wszystkich złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych, ryzyko wystąpienia jajeczkowania zwiększa się z każdym dniem wykraczającym poza zalecaną przerwę w stosowaniu produktu leczniczego.

Gdyby doszło do stosunku płciowego w czasie przedłużonej przerwy w stosowaniu plastra, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

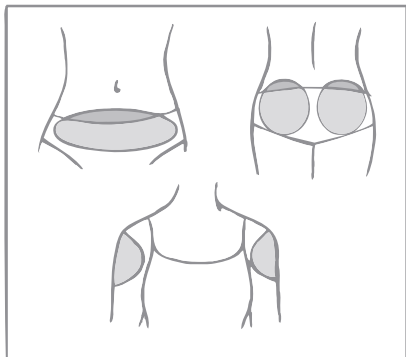
Patrz również „Postępowanie w przypadku odklejenia się, zgubienia lub opóźnienia wymiany plastra”.

### Sposób podawania

Droga podania: podanie przezskórne

### Gdzie naklejać plaster

Plaster naklejać można jedynie na którąś z niżej wymienionych części ciała (patrz rysunek poniżej): brzuch, pośladki, górna zewnętrzna część ramienia.



Należy unikać umieszczania plastra na obszarach skóry, gdzie mógłby ulec zerwaniu (np. w okolicy przylegania ubrania).

Plaster należy naklejać na czystą, suchą, nieuszkodzoną, zdrową i nieowłosioną skórę.

Produktu leczniczego Lisvy nie należy umieszczać w miejscach, gdzie skóra jest natłuszczona, zaczerwieniona, podrażniona, przecięta lub w inny sposób uszkodzona.

Plastrów nie należy umieszczać na piersiach.

Na obszarach skóry, na których nakleja się lub będzie naklejało się w najbliższym czasie produkt leczniczy Lisvy, nie należy nakładać makijażu, kremów, balsamów, pudrów ani żadnych innych środków kosmetycznych lub leków działających miejscowo, aby zapobiec ich oddziaływaniu na właściwości klejące plastra Lisvy.

Należy zmieniać miejsce naklejenia kolejnych plastrów. Można wybrać inny obszar skóry w tej samej części ciała. Na przykład, można zmienić miejsce naklejenia plastra z lewej na prawą stronę brzucha, z lewego na prawy pośladek, lub na wyżej położoną część ramienia.

Kobieta może również w każdym tygodniu nakładać plaster na inną część ciała (na przykład, w pierwszym tygodniu górna, zewnętrzna część ramienia, w kolejnym okolica brzucha).

## **Kobieta powinna sprawdzać codziennie czy plaster prawidłowo przylega.**

### Uwaga

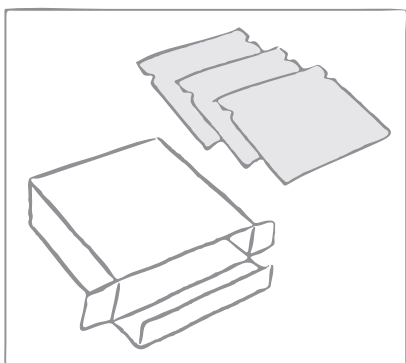
- W danym czasie można mieć naklejony tylko jeden plaster.
- Jeżeli plaster jest właściwie przyklejony, kobieta może się normalnie kąpać lub brać prysznic.
- Przezroczysty plaster jest odporny na działanie promieniowania UV i światła słonecznego, dlatego może być wystawiony na działanie promieni słonecznych i nie ma konieczności zasłaniania go.

### Postępowanie w razie wystąpienia podrażnienia skóry

W przypadku, gdyby zastosowanie plastra powodowało podrażnienie skóry w okolicy jego naklejenia, można zdjąć plaster i nakleić nowy plaster w innym miejscu. Nowy plaster należy używać do następnego „Dnia zmiany plastra”.

### *Przygotowanie plastra do naklejenia*

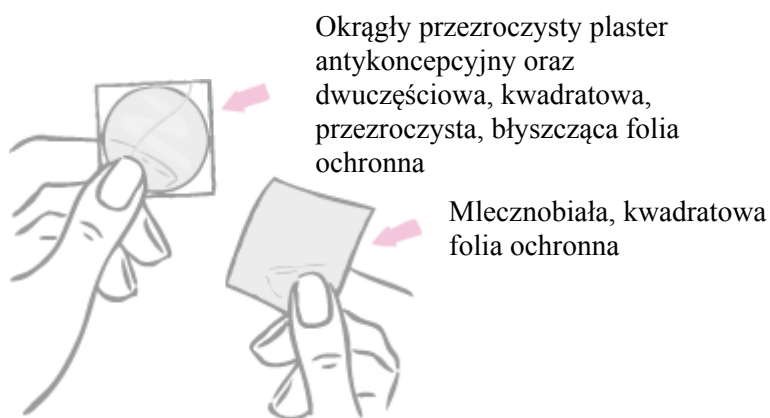
Produkt leczniczy Lisvy dostarczany jest w pudełku, które zawiera: ulotkę dla pacjenta oraz 3, 9 lub 18 zafoliowanych saszetek, z których każda zawiera jeden system transdermalny, plaster Lisvy.



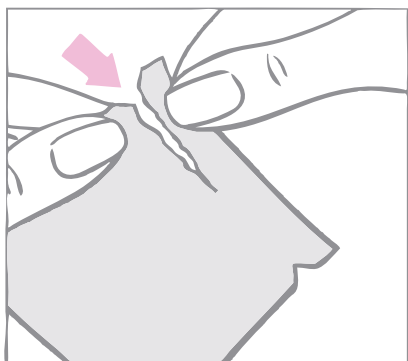
Okrągły, przezroczysty plaster:

Powierzchnię klejącą plastra pokrywa dwuczęściowa, kwadratowa, przezroczysta, błyszcząca folia ochronna. Zabezpiecza ona powierzchnię klejącą, która zawiera składniki czynne plastra. Zapewnia również, aby powierzchnia zachowała swoje właściwości klejące do momentu naklejenia plastra.

Na drugiej stronie plastra znajduje się mlecznobiała, kwadratowa osłonka, która ma za zadanie chronić przed przyłgnięciem plastra do saszetki.



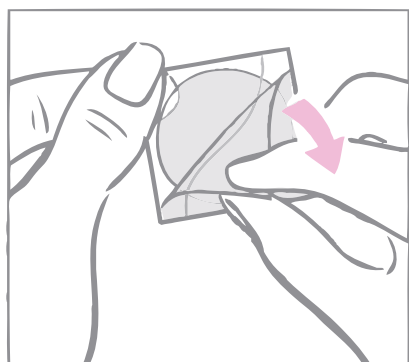
Należy oderwać palcami górną krawędź saszetki. W tym celu pomocne będą nacięcia na saszetce. Nie używać nożyczek ani nie ciąć, nie niszczyć lub nie dzielić plastra w jakikolwiek sposób, ponieważ może to zmniejszyć ochronę antykoncepcyjną.



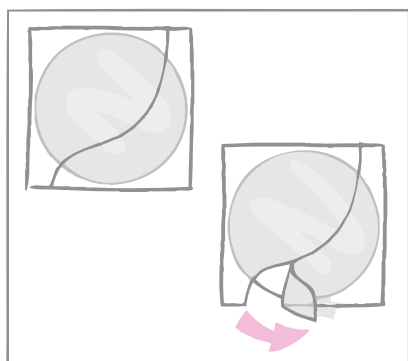
Okrągły plaster antykoncepcyjny umieszczony jest pomiędzy dwuczęściową, kwadratową, przezroczystą, błyszczącą folią ochronną a mlecznobiałą kwadratową osłonką. Ważne jest, aby z saszetki wydobyć plaster razem z przezroczystą folią ochronną jak i z mlecznobiałą osłonką. Saszetki nie należy wyrzucać. Należy ją zachować aby potem móc umieścić w niej zużyty plaster.



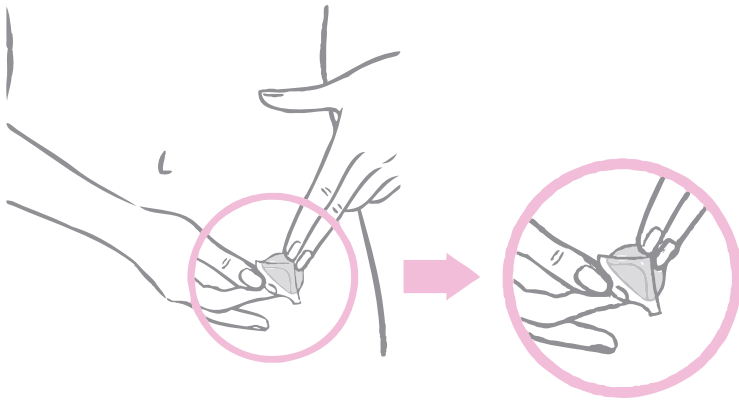
Plaster należy nakleić natychmiast po otwarciu saszetki, zgodnie z poniższą instrukcją:  
Najpierw należy usunąć jednoczęściową, kwadratową, mlecznobiałą osłonkę z górnej powierzchni plastra.



Po zdjęciu mlecznobiałej, kwadratowej osłonki, która zabezpiecza plaster przed przyłgnięciem do saszetki, osłonkę należy wyrzucić.  
Następnie, należy usunąć połowę dwuczęściowej, kwadratowej, przezroczystej, błyszczącej folii ochronnej, która zabezpiecza dolną (klejącą) powierzchnię okrągłego, przezroczystego plastra. Należy unikać dotykania klejącej powierzchni plastra tak, aby zachowała właściwości klejące (klejąca powierzchnia plastra zawiera substancje czynne).



Przytrzymując krawędź plastra, która wciąż jest pokryta drugą połową folii zabezpieczającej, plaster należy przyłożyć do skóry w miejscu gdzie zostanie naklejony.  
Po lekkim przyklejeniu połowy plastra w miejscu docelowym, należy usunąć drugą połowę folii zabezpieczającej.



Należy mocno docisnąć plaster dłonią przez 30 sekund i upewnić się, że krawędzie plastra dobrze przylegają.



Uwaga: nie należy wyrzucać saszetki, ponieważ będzie potrzebna aby umieścić w niej zużyty plaster.

### Usuwanie plastra

Patrz punkt 6.6.

### Postępowanie w przypadku odklejenia się, zgubienia lub opóźnienia wymiany plastra

Postępowanie w przypadku niewłaściwego użycia plastrów opiera się na następującej zasadzie:

Co najmniej 7 kolejnych dni właściwego stosowania plastra jest konieczne do odpowiedniego zahamowania osi przysadka-podwzgórze-jajniki, co stanowi podstawę działania antykoncepcyjnego.

- Gdy plaster ulegnie częściowemu lub całkowitemu odklejeniu:

*przez czas krótszy niż jeden dzień (do 24 godzin):*

Należy postarać się ponownie nakleić plaster w tym samym miejscu lub bezzwłocznie zastąpić go nowym plastrem. Nie ma konieczności stosowania dodatkowej zabezpieczającej metody antykoncepcji. „Dzień zmiany plastra” pozostanie bez zmian.

*przez czas dłuższy niż jeden dzień (24 godziny lub dłużej),*

*lub jeśli nie ma pewności, jak długo plaster był odklejony:*

**KOBIETA MOŻE NIE BYĆ CHRONIONA PRZED ZAJŚCIEM W CIĄŻĘ.** Należy przerwać aktualny cykl antykoncepcyjny i natychmiast rozpocząć nowy cykl, naklejając nowy plaster. Jest więc nowy „Dzień 1.” i nowy „Dzień zmiany plastra”. Przez pierwszy tydzień nowego cyklu konieczne jest stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa, środki plemnikobójcze lub kapturek dopochwowy (diafragma).

Plastra nie należy naklejać ponownie, jeżeli jego powierzchnia nie jest już lepka, jeżeli skleił się lub przykleił do innej powierzchni, jeżeli przykleił się do niego inny materiał lub jeśli uprzednio nie przylegał wystarczająco mocno lub odpadł. Jeżeli plaster nie może być ponownie naklejony, należy bezzwłocznie nakleić nowy plaster. Nie należy używać dodatkowych substancji klejących ani owijać plastrów w celu ich przytrzymania w miejscu naklejenia.

- Gdy kobieta zapomni zmienić plaster

*na początku cyklu stosowania plastra (Tydzień 1. (Dzień 1.)):*

KOBIETA MOŻE NIE BYĆ CHRONIONA PRZED ZAJŚCIEM W CIAŻĘ. Zaraz po uświadomieniu sobie pominięcia należy przykleić pierwszy plaster nowego cyklu. Jest więc nowy „Dzień zmiany plastra” i nowy „Dzień 1”. Przez pierwszy tydzień nowego cyklu konieczne jest stosowanie dodatkowej zabezpieczającej metody antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa, środki plemnikobójcze lub kapturek dopochwowy (diafragma).

*w środku cyklu stosowania plastra (Tydzień 2. (Dzień 8.) lub Tydzień 3. (Dzień 15.)):*

*opóźnienie o jeden lub dwa dni (do 48 godzin),*

należy bezzwłocznie nakleić nowy plaster. Następny plaster należy nakleić w zwykłym „Dniu zmiany plastra”. Nie ma konieczności stosowania dodatkowej zabezpieczającej metody antykoncepcji.

*opóźnienie o ponad dwa dni (48 godzin lub dłużej),*

KOBIETA MOŻE NIE BYĆ CHRONIONA PRZED ZAJŚCIEM W CIAŻĘ. Należy przerwać aktualny cykl antykoncepcyjny i natychmiast rozpocząć nowy czterotygodniowy cykl, naklejając nowy plaster. Jest więc nowy „Dzień 1 i nowy „Dzień zmiany plastra””. Przez pierwszy tydzień konieczne jest stosowanie dodatkowej zabezpieczającej metody antykoncepcji.

*przy końcu cyklu stosowania plastra (Tydzień 4. (Dzień 22.)):*

Jeżeli kobieta zapomni usunąć plaster w 22 dniu, powinna usunąć go możliwie szybko, jak tylko sobie o tym przypomni (nie później niż w dniu 28.). Należy rozpocząć następny cykl naklejając nowy plaster, nie później niż w zwykłym „Dniu zmiany plastra”, który jest następnym dniem po dniu 28. Nie ma konieczności stosowania dodatkowej, zabezpieczającej metody antykoncepcji.

- Konsekwencje wynikające z odklejenia, zgubienia lub opóźnienia wymiany plastra oraz sposób postępowania:

*Konsekwencje wynikające z odklejenia, zgubienia lub pominięcia wymiany plastra oraz jak należy postępować:*

<u>Odklejone plastry<sup>a</sup></u>	<u>Ramy czasowe</u>	<u>Wpływ na skuteczność antykoncepcyjną<sup>a</sup></u>	<u>Sposób postępowania<sup>a</sup></u>
Odklejony plaster	< 24 godzin	Zapewniona skuteczność antykoncepcyjna	- Należy natychmiast nakleić nowy plaster. - Nie ma konieczności stosowania dodatkowej, zabezpieczającej metody antykoncepcji. - „Dzień zmiany plastra” pozostaje bez zmian.
	> 24 godzin	Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna	- Należy bezzwłocznie rozpocząć nowy czterotygodniowy cykl, naklejając nowy plaster. - Przez kolejnych 7 dni konieczne jest stosowanie dodatkowej, zabezpieczającej metody antykoncepcji <sup>b</sup> . - Należy odnotować nowy „Dzień zmiany plastra”.

<u>Plastry nie wymienione na czas</u> <sup>a</sup>	<u>Ramy czasowe</u>	<u>Wpływ na skuteczność antykoncepcyjną</u> <sup>a</sup>	<u>Sposób postępowania</u> <sup>a</sup>
Pierwszy plaster (Tydzień 1., Dzień 1.) nie naklejony na czas	Przerwa w stosowaniu plastra <sup>d</sup> > 7 dni	Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna	- Należy bezzwłocznie rozpocząć nowy czterotygodniowy cykl, naklejając nowy plaster. - Przez kolejnych 7 dni konieczne jest stosowanie dodatkowej, zabezpieczającej metody antykoncepcji <sup>b</sup> . - Należy odnotować nowy „Dzień zmiany plastra”.
Pierwszy lub drugi plaster (Tydzień 1./2. lub 2./3.) nie wymieniony na czas	< 48 godzin	Zapewniona skuteczność antykoncepcyjna	- Należy natychmiast nakleić nowy plaster. - Nie ma konieczności stosowania dodatkowej, zabezpieczającej metody antykoncepcji. - „Dzień zmiany plastra” pozostaje bez zmian.
	> 48 godzin	Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna	- Należy bezzwłocznie rozpocząć nowy czterotygodniowy cykl, naklejając nowy plaster. - Przez kolejnych 7 dni konieczne jest stosowanie dodatkowej zabezpieczającej metody antykoncepcji <sup>b</sup> . - Należy odnotować nowy „Dzień zmiany plastra”.
Trzeci plaster (Tydzień 3./4.) nie usunięty na czas		Zapewniona skuteczność antykoncepcyjna <sup>c</sup>	- Usunąć plaster - Następny czterotygodniowy cykl należy rozpocząć w normalnie przypadającym „Dniu zmiany plastra”.
<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>a</sup> Dotyczy każdego cyklu</li> <li><sup>b</sup> Dodatkowa zabezpieczająca metoda antykoncepcji to jakakolwiek niehormonalna metoda antykoncepcji, z wyjątkiem metody kalendarzowej i termicznej.</li> <li><sup>c</sup> Pod warunkiem, że trzeci plaster został wymieniony na nowy nie później niż w planowanym Dniu 1. nowego cyklu antykoncepcyjnego.</li> <li><sup>d</sup> Czas, jaki upłynął od usunięcia ostatniego plastra w poprzednim cyklu</li> </ul>			

Receptę na kolejne opakowanie należy wystawić odpowiednio wcześniej, tj. przed nałożeniem ostatniego plastra z opakowania, aby zapewnić kobiecie stały dostęp do plastrów.

#### Przesunięcie „Dnia zmiany plastra”

Gdy kobieta życzy sobie przesunięcia „Dnia zmiany plastra”, należy zakończyć aktualny cykl, zdejmując trzeci plaster we właściwym dniu. W tygodniu, w którym nie stosuje się plastra, można wybrać nowy „Dzień zmiany plastra”, naklejając nowy plaster w wybranym dniu. W żadnym wypadku przerwa w stosowaniu plastrów nie może być dłuższa niż 7 kolejnych dni.

#### Grupy szczególne

##### Płeć

Produkt leczniczy Lisvy jest wskazany do stosowania jedynie u kobiet.

##### Kobiety w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt leczniczy Lisvy nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

##### Wskaźnik masy ciała (BMI)

W grupie kobiet o wskaźniku masy ciała wynoszącym  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  dane dotyczące skuteczności antykoncepcyjnej są ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Lisvy u kobiet z zaburzeniami czynności nerek. Nie przypuszcza się, aby u kobiet z zaburzeniami czynności nerek ryzyko było większe (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Lisvy u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Lisvy jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi zaburzeniami wątroby w wywiadzie, aż do unormowania parametrów czynności wątroby. (patrz również punkt 4.3).

#### *Różnice ze względu na pochodzenie etniczne*

Badania parametrów farmakokinetycznych etynyloestradiolu w połączeniu z innym progestagenem u kobiet rasy białej, kobiet z Chin i Japonii, nie wykazały żadnych klinicznie istotnych różnic. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego Lisvy u kobiet o różnym pochodzeniu etnicznym. Brak danych na temat enzymów polimorficznych, które w większym zakresie wpływałyby na metabolizm gestodenu. Dlatego, dostępne dane, uzyskane u kobiet rasy białej, czarnej i latynosek nie wskazują, aby istniały jakiegokolwiek różnice parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego Lisvy pomiędzy poszczególnymi rasami i grupami etnicznymi. W przypadku Azjatek dostępne są bardzo ograniczone dane.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Lisvy u dziewczyn przed rozpoczęciem miesiączkowania nie jest właściwe.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. W razie wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów w trakcie stosowania produktu leczniczego Lisvy, należy natychmiast usunąć plaster.

- Występowanie lub ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. *venous thromboembolism*, VTE).
  - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – aktualnie występująca (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna 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 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
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - Duże ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
  - Choroby naczyń mózgowych – obecnie występujący 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, antykoagulanty toczniowe)
  - 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 ze znaczących czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,

- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- ciężka dyslipoproteinemia.
- Ciężka choroba wątroby występująca obecnie lub w wywiadzie, aż do unormowania parametrów czynności wątroby.
- Rak wątroby (łagodny lub złośliwy) obecnie lub w wywiadzie.
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworu hormonozależnego (np. genitaliów lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

- Zaburzenia krążenia

##### Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

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. Nie wiadomo jak na tle wyżej wspomnianych produktów o małym ryzyku przedstawia się ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lisvy. 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 ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, 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 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują doustne złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet<sup>2</sup> stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

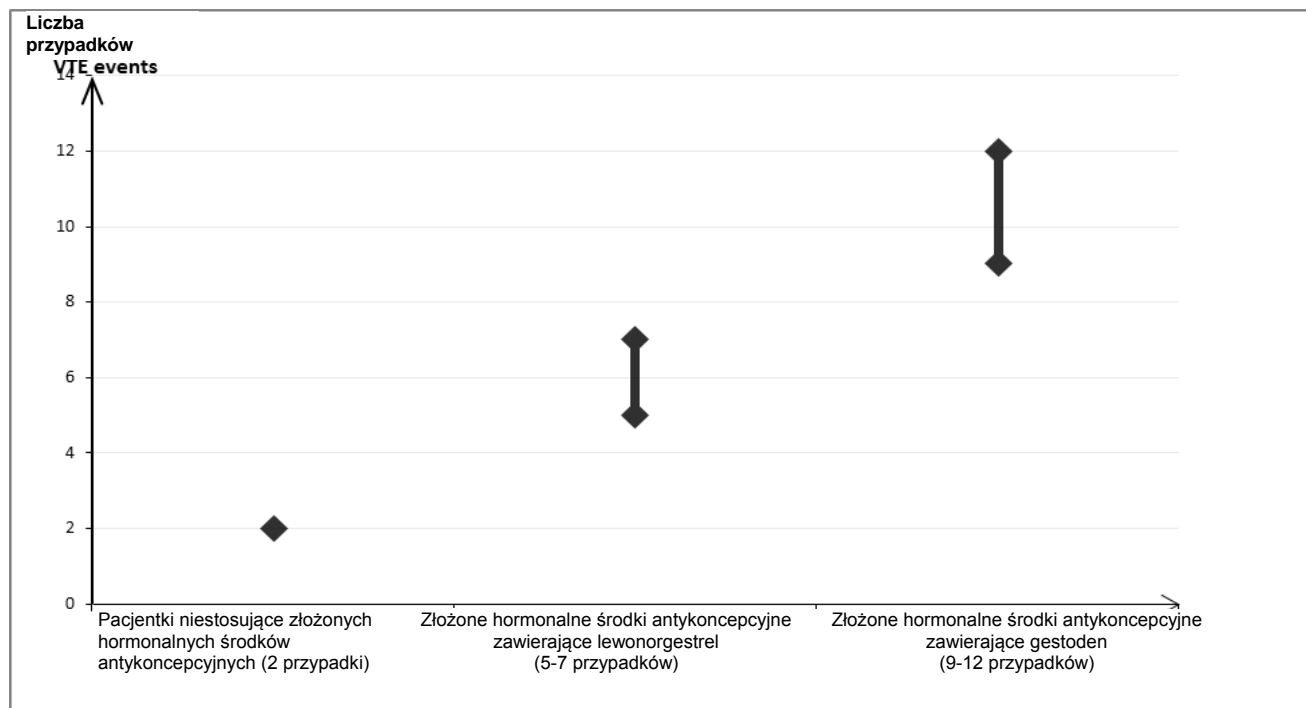
W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Nie wiadomo, jak przedstawia się ryzyko rozwoju ŻChZZ w przypadku stosowania produktu leczniczego Lisvy na tle ryzyka rozwoju ŻChZZ w przypadku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających małą dawkę lewonorgestrelu oraz doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych zawierających gestoden.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może prowadzić do zgonu 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, kręzgowych, 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 Lisvy 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 wzrost ryzyka jest większy 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 zwiększeniem 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 ciężki uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym	Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe,

podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	jeśli stosowania produktu leczniczego Lisvy 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 Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

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

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” 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 ciężkie stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

Jeżeli zamknięcie naczynia 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 tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

#### 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 Lisvy jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden ciężki lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń

zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie dużego 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 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 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 <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze zwiększeniem 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 środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
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 obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, 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 spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych, opisywano zwiększenie ryzyka występowania raka szyjki macicy u kobiet długotrwale przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (> 5 lat), nadal jednak nie ma zgody w kwestii, w jakim stopniu wynika to z zachowań seksualnych oraz działania innych czynników, takich jak wirus brodawczaka ludzkiego (*ang. human papilloma virus – HPV*).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wskazuje na to, że wśród kobiet aktualnie przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR=1,24) rozpoznania raka piersi. Zwiększenie ryzyka stopniowo zanika w ciągu 10 lat po odstawieniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ze względu na to, że rak piersi występuje rzadko w grupie kobiet poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznań raka piersi wśród kobiet przyjmujących aktualnie (lub w ostatnim czasie) złożone doustne środki antykoncepcyjne jest małe w porównaniu do ogólnego ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Badania nie dostarczyły dowodów na związek przyczynowo-skutkowy. Obserwowany model zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania przypadków raka piersi u kobiet, które przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania tych produktów leczniczych albo z kombinacji obu tych czynników. Wśród kobiet, które kiedykolwiek przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne rozpoznaje się zazwyczaj mniej zaawansowane klinicznie przypadki raka piersi, w porównaniu do przypadków raka piersi rozpoznawanych u kobiet, które ich nigdy nie stosowały. W rzadko występujących przypadkach u kobiet, które przyjmowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, donoszono o występowaniu łagodnych nowotworów wątroby, a w jeszcze rzadszych przypadkach o złośliwych nowotworach wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia ostrego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w jamie brzusznej u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, należy uwzględniać nowotwory wątroby. Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, zawierających więcej niż 50 µg etynyloestradiolu, następuje zmniejszenie ryzyka raka endometrium i raka jajnika. Dotychczas nie potwierdzono, czy dotyczy to także złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych o małej zawartości hormonów.

- Inne stany

W przypadku nawracających, utrzymujących się podrażnień skóry (np. utrzymujący się rumień lub świąd w miejscu naklejenia plastra), pomimo, że miejsce naklejenia plastra jest zmieniane zgodnie ze wskazówkami, należy rozważyć przerwanie stosowania systemu transdermalnego.

U kobiet z hipertriglicydemią albo z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii, podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie niewielkiego podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko ma to znaczenie kliniczne. Jeżeli jednak klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze będzie utrzymywać się przez dłuższy czas w trakcie stosowania produktu leczniczego Lisvy, zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego Lisvy na wszelki wypadek i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeżeli lekarz uzna za stosowne, produkt leczniczy Lisvy można ponownie zacząć stosować po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia w leczeniu przeciwnadciśnieniowym.

Zgłaszano występowanie lub pogarszanie się następujących stanów, zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, chociaż dowód na związek ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest rozstrzygający: żółtaczką i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podawanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania produktu leczniczego Lisvy, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawroty świądu związanego z zastojem żółci, który występował po raz pierwszy w czasie przebytej ciąży lub w okresie wcześniejszego przyjmowania steroidów płciowych, wymagają przerwania stosowania produktu leczniczego Lisvy.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową insulinooporność oraz na tolerancję glukozy, jednak nie ma dowodów na to, że istnieje potrzeba zmiany schematu terapii cukrzycy podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych o małych dawkach (zawierających mniej niż 0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej, kobiety z cukrzycą powinny być starannie obserwowane w okresie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne donoszono o pogorszeniu przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w wywiadzie występowała ostuda podczas ciąży (*chloasma gravidarum*). Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lamotryginą.

#### Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Lisvy należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Lisvy w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób 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 kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

#### Obniżona skuteczność

Skuteczność produktu leczniczego Lisvy może być zmniejszona między innymi w następujących przypadkach:

- opóźnienie nałożenia plastra zgodnie z planem;
- odklejenie się plastra;
- pominięcie wymiany plastra (patrz „Postępowanie w przypadku odklejenia się, zgubienia lub pominięcia wymiany plastra” w punkcie 4.2);
- stosowanie z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

#### Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), szczególnie podczas pierwszych miesięcy ich stosowania. W takim przypadku należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Lisvy. Ocena wszelkich nieregularnych krwawień jest miarodajna dopiero po okresie adaptacji obejmującym około

3 cykle stosowania produktu leczniczego Lisvy. Odsetek kobiet, które stosując produkt leczniczy Lisvy doświadczały krwawień śródcyklicznych po okresie adaptacyjnym, waha się od 7 do 12%. Jedynie zdecydowana mniejszość kobiet, rzędu 1% na cykl, doświadczała całkowitego braku krwawień. Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po regularnych cyklach stosowania produktu leczniczego Lisvy, należy uwzględnić przyczyny niehormonalne, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie metody diagnostyczne w celu wykluczenia ciąży lub guza. Wspomniane metody diagnostyczne mogą powodować konieczność wyłączenia jamy macicy. U niektórych kobiet w okresie niestosowania plastra nie występuje krwawienie z odstawienia. Jeżeli produkt leczniczy Lisvy przyjmowany był zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, aby kobieta była w ciąży. Niemniej, jeżeli produkt leczniczy Lisvy nie był stosowany zgodnie z tymi zaleceniami przed pierwszym spodziewanym krwawieniem z odstawienia, które nie nastąpiło albo jeżeli krwawienie z odstawienia dwukrotnie nie pojawiło się, przed dalszym stosowaniem produktu leczniczego Lisvy należy wykluczyć ciążę.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

##### *Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Lisvy*

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, w wyniku których podwyższony zostaje klirens hormonów płciowych i które mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku ochrony antykoncepcyjnej.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

*Substancje zwiększające klirens złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych spowodowana indukcją enzymów), np.:* Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, ryfabutyna, rytonawir (lek stosowany w zakażeniu wirusem HIV), newirapina i efawirenz oraz prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykabazepina, topiramata, eslikabazepina, modafinil i produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

##### *Postępowanie*

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

##### *Leczenie krótkotrwałe*

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu stosowania trzeciego plastra w danym cyklu, należy natychmiast zastosować następny plaster bez zwykłej przerwy w stosowaniu plastrów.

##### *Leczenie długotrwałe*

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

##### *Substancje różnie wpływające na klirens złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, np.:*

W przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteaz HIV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenu w osoczu. Rezultat tych zmian może w niektórych przypadkach mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

*Substancje zwiększające stężenie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*  
Wykazano, że etorykoksyb zwiększa stężenie osoczowe etynyloestradiolu (50 do 60%) podczas jednoczesnego przyjmowania z doustnymi trójfazowymi środkami antykoncepcyjnymi. Przypuszcza się, że etorykoksyb zwiększa stężenia etynyloestradiolu w osoczu na skutek hamowania aktywności sulfotransferazy, i w konsekwencji hamowania metabolizmu etynyloestradiolu.

*Wpływ złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych na działanie innych produktów leczniczych*  
Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lamotryginą. Stosowanie omawianego produktu leczniczego łącznie z lamotryginą nie jest zalecane ze względu na obniżenie stężenia i skuteczności lamotryginy (patrz punkt 4.4). Należy unikać rozpoczynania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w okresie dostosowywania dawki lamotryginy. U kobiet już leczonych lamotryginą konieczne jest monitorowanie stanu klinicznego i dostosowywanie dawkowania lamotryginy w okresie rozpoczynania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz po ich odstawieniu.

#### Inne rodzaje interakcji

##### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Zastosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych obejmujących: biochemiczne parametry wątroby, tarczycy, nadnerczy i czynności nerek, stężenia białek (wiązących) w surowicy krwi, np. globulin wiążących kortykosteroidy oraz frakcje lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany na ogół mieszczą się w granicach norm laboratoryjnych.

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

### Ciąża

Produkt leczniczy Lisvy jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. W razie zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Lisvy, należy usunąć plaster i zakończyć jego dalsze stosowanie. Jednakże, badania epidemiologiczne prowadzone na szeroką skalę nie wykazały ani zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci kobiet, które w okresie przed zajściem w ciążę przyjmowały złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogenne, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne były nieumyślnie stosowane w okresie wczesnej ciąży. Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Lisvy należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Karmienie piersią

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ mogą zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka ludzkiego. Dlatego z zasady nie zaleca się stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dopóki kobieta całkowicie nie zakończy karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych oraz (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego.

### Płodność

Stosowanie produktu leczniczego Lisvy nie wpływa na płodność w przyszłości. Po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Lisvy płodność u kobiet wraca do stanu sprzed okresu stosowania produktu leczniczego Lisvy.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nie obserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania produktu leczniczego Lisvy są reakcje w miejscu naklejenia plastra (wysypka, świąd, podrażnienie, rumień i nadwrażliwość). Występują one u 20,9% kobiet stosujących produkt leczniczy Lisvy. Rzadko występującymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic.

#### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych fazy II i III produktu leczniczego Lisvy (N=3573<sup>1</sup>). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
Zaburzenia psychiczne		Zmiany nastroju	Depresja, nastrój depresyjny, zmniejszenie i utrata libido		
Zaburzenia układu nerwowego		Migrena			
Zaburzenia naczyniowe				Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic i żył*	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcja w miejscu naklejenia plastra				Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i podrażnienie skóry poza miejscem podania
Zaburzenia układu		Krwawienie			

rozrodczego i piersi		z dróg rodnych**, ból piersi			
----------------------	--	---------------------------------	--	--	--

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane kodowano przy pomocy słownika MedDRA (wersja 18.1). W opisie działania niepożądanego, jego synonimów i związanych z nim stanów klinicznych używano terminu preferowanego MedDRA. Różne określenia MedDRA, które dotyczą tego samego zjawiska pogrupowano razem jako pojedyncze działania niepożądane, aby uniknąć rozmycia i zaciemnienia prawdziwego działania.

\* Częstość występowania szacowana na podstawie badań epidemiologicznych dotyczących całej grupy złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych. Częstość występowania zbliżała się do granicy „bardzo rzadko”. Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic i żył obejmują następujące jednostki chorobowe: niedrożność, zakrzepica i zatorowość żył głębokich obwodowych / niedrożność, zakrzepica, zatorowość i zawał płuc / zawał mięśnia sercowego / zawał i udar naczyniowy mózgu, nie sklasyfikowany jako udar krwotoczny.

\*\* -Obejmuje jednostki chorobowe: krwawienie z dróg rodnych, krwawienie śródcykliczne

### Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane o bardzo niskiej częstości występowania, lub te, których objawy występują z opóźnieniem, a których wystąpienie uważa się za związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jako grupy, obejmującej również złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz również punkt 4.3 i 4.4):

#### *Zaburzenia krążenia*

- 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 niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

#### *Nowotwory*

- Częstość występowania i diagnozowania raka piersi jest nieznacznie wyższa wśród kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ze względu na to, że rak piersi występuje rzadko w grupie kobiet poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznań raka piersi jest małe w porównaniu do ogólnego ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Brak danych na temat związku ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- Nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).

#### *Inne stany chorobowe*

- Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy;
- Kobiety z hipertriglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych);
- Nadciśnienie tętnicze;
- Wystąpienie lub pogorszenie się stanów, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczén rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą;
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podawanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego;
- Zaburzenia czynności wątroby;
- Zmiany tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność obwodową;
- Pogorszenie przebiegu choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- Pogorszenie padaczki;
- Ostuda;
- Nadwrażliwość (w tym objawy takie jak wysypka, pokrzywka).

#### *Interakcje*

Interakcje pomiędzy złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do wystąpienia krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Na podstawie ogólnego doświadczenia ze stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, objawy które mogą wystąpić w takim przypadku to: nudności, wymioty oraz, u młodych kobiet, niewielkie krwawienie z pochwy. Nie ma antidotum i należy stosować leczenie objawowe. Dodatkowe lub nieprawidłowo użyte plastry należy usunąć ze skóry.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego progestageny i estrogeny, produkt złożony.

Kod ATC: G03AA10

#### Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji, oraz zmiany w wydzielaniu śluzu szyjkowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym produktu leczniczego Lisvy, przeprowadzonym na terenie Unii Europejskiej, Ameryki Łacińskiej oraz Australii, obliczono następujące wartości indeksu Pearl:

Indeks Pearl (wiek 18-35 lat, wskaźnik masy ciała BMI $\leq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	
Błąd metody:	Indeks Pearl 0,82 (górny limit 95% przedziału ufności 1,55)
Błąd metody i błąd użytkownika:	Indeks Pearl 1,19 (górny limit 95% przedziału ufności 2,00)

Dla populacji europejskiej obliczono następujące wartości indeksu Pearl:

Indeks Pearl (wiek 18-35 lat, wskaźnik masy ciała BMI $\leq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	
Błąd metody:	Indeks Pearl 0,40 (górny limit 95% przedziału ufności 1,18)
Błąd metody i błąd użytkownika:	Indeks Pearl 0,76 (górny limit 95% przedziału ufności 1,66)

W badaniu klinicznym produktu leczniczego Lisvy przeprowadzonym na terenie USA obliczono następujące wartości indeksu Pearla:

Indeks Pearla (wiek 18-35 lat, brak ograniczeń wartości wskaźnika masy ciała BMI)	
Błąd metody:	Indeks Pearla 2,91 (górnym limit 95% przedziału ufności 4,41)
Błąd metody i błąd użytkownika:	Indeks Pearla 3,92 (górnym limit 95% przedziału ufności 5,53)

Odsetek niepowodzeń może być wyższy, jeśli produkt leczniczy Lisvy nie jest stosowany właściwie.

W ramach jednego badania klinicznego, u 49 kobiet przeprowadzono badanie histologiczne endometrium, po 13 cyklach stosowania produktu. Nie uzyskano wyników odbiegających od normy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po naklejeniu plastra Lisvy na skórę, etynyloestradiol i gestodenu są dobrze wchłaniane przez skórę. Uwalnianie przeciętnych ilości etynyloestradiolu i gestodenu w ciągu 7-dniowego okresu aplikacji plastra Lisvy, prowadziło do uzyskania wartości ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) w stanie równowagi takich samych, jak po podawaniu raz na dobę złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego 0,02 mg etynyloestradiolu i 0,06 mg gestodenu.

Stężenia osoczowe etynyloestradiolu i gestodenu oznaczano w trzecim tygodniu w różnych cyklach stosowania produktu (od 1 do 7 cyklu). Średnią wartość maksymalną stężenia osoczowego etynyloestradiolu w zakresie 36-51 ng/l osiągnęto po około 1 dniu od nałożenia plastra na skórę. Natomiast stężenie osoczowe zmniejszało się do średnich wartości minimalnych w zakresie 15-23 ng/l pod koniec tygodniowej przerwy w stosowaniu plastra. Średnie stężenie w trzecim tygodniu wynosiło od 22 do 33 ng/l.

Średnią wartość maksymalnego, całkowitego stężenia osoczowego gestodenu, w zakresie 4,7-7,5 µg/l osiągnęto mniej więcej między 1 a 1,5 doby od naklejenia plastra na skórę. Natomiast stężenie osoczowe zmniejszało się do średnich wartości minimalnych w zakresie 2,6-4,0 µg/l pod koniec tygodniowej przerwy w stosowaniu plastra. Średnie stężenie w trzecim tygodniu wynosiło od 3,6 do 5,7 µg/l.

### *Wpływ masy ciała i wskaźnika masy ciała BMI na wchłanianie*

Stężenie etynyloestradiolu i gestodenu w osoczu w trakcie stosowania produktu leczniczego Lisvy było zależne od masy ciała i od wskaźnika masy ciała BMI. U kobiet z otyłością, ze wskaźnikiem masy ciała BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, średnie stężenie etynyloestradiolu i gestodenu w osoczu było odpowiednio o 24% i 30% niższe, w porównaniu do kobiet z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>. W grupie kobiet o wskaźniku masy ciała wynoszącym ≥30 kg/m<sup>2</sup> dane dotyczące skuteczności antykoncepcyjnej są ograniczone.

### *Wpływ wysokich temperatur, wilgotności, wykonywania ćwiczeń fizycznych i miejsca naklejenia plastra na wchłanianie*

Właściwości farmakokinetyczne etynyloestradiolu i gestodenu po podaniu produktu leczniczego Lisvy oceniano w specyficznych warunkach wysokich temperatur, wilgotności i w trakcie wykonywania ćwiczeń fizycznych, tj. w saunie, w jacuzzi, w trakcie pływania i wykonywania innych ćwiczeń fizycznych, w porównaniu do zwykle wykonywanych czynności codziennych. Zarówno dla etynyloestradiolu jak i gestodenu wykazano biorównoważność pod względem parametrów C<sub>max</sub> i AUC dla tych specyficznych warunków. Wyniki wskazują na to, że w porównaniu do zwykle wykonywanych czynności codziennych nie obserwuje się klinicznie istotnych różnic w ekspozycji etynyloestradiolu i gestodenu w przypadku specyficznych warunków zewnętrznych, jakie można spotkać np. w klubach fitness, takich jak sauna, jacuzzi, pływanie oraz inne ćwiczenia fizyczne.

W formalnym badaniu farmakokinetycznym (analiza niekompartmentowa), w którym oceniano trzy różne miejsca aplikacji, średnie wartości ekspozycji ogólnoustrojowej dla gestodenu i etynyloestradiolu, wynosiły odpowiednio 24% i 31%, i były wyższe, gdy plaster nakładano na górną, zewnętrzną część ramienia, niż wtedy gdy na miejsce naklejenia plastra wybierano pośladki lub brzuch. Zakres wartości ekspozycji dla

wszystkich trzech miejsc naklejenia plastra w dużym zakresie nakładał się wzajemnie. W analizie farmakokinetyki populacyjnej (metaanaliza) średnia geometryczna ekspozycji na etynyloestradiol (AUC (0-168) i  $C_{max}$ ) okazała się 41% większa po aplikacji na ramię lub pośladki niż po aplikacji na brzuch. W przypadku całkowitej ekspozycji na gestoden różnice w wartości średniej AUC (0-168) wyniosły 26%, a w wartości średniej  $C_{max}$  — 22%. Nic nie wskazuje na to, aby różnice w średniej wartości ekspozycji wpływały na bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Lisvy.

#### *Dane porównawcze systemu transdermalnego (plaster) Lisvy i złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego*

W badaniu biodostępności względnej, stężenie osocze w stanie równowagi i parametry farmakokinetyczne etynyloestradiolu i gestodenu po nałożeniu plastra Lisvy porównywano z parametrami dla złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego 0,02 mg etynyloestradiolu i 0,075 mg gestodenu. Średnie wartości  $C_{max}$  etynyloestradiolu i gestodenu w stanie równowagi były generalnie od 30 do 40% mniejsze po zastosowaniu plastra Lisvy, niż w przypadku złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość ekspozycji (AUC i  $C_{AV}$ ) etynyloestradiolu była porównywalna dla obydwóch dróg podania, natomiast wartość ekspozycji dla gestodenu (frakcja niezwiązana) była 18% mniejsza po zastosowaniu plastra Lisvy. Dane te pozwoliły uzyskać średnie oszacowanie współczynników ekspozycja/dawka dla produktu leczniczego Lisvy, które to współczynniki odpowiadają 0,020 mg etynyloestradiolu i 0,060 mg gestodenu podawanych doustnie w dawkach raz na dobę. Zmienność osobnicza (%CV) dla większości parametrów farmakokinetycznych, takich jak  $C_{max}$  i AUC, po zastosowaniu produktu leczniczego Lisvy była niższa dla etynyloestradiolu i wyższa dla gestodenu, w odniesieniu do parametrów po podaniu doustnym.

#### Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w większości, choć niespecyficznie, wiązany przez albuminy osocza (około 98%) lecz nie wiąże się z białkiem wiążącym hormony płciowe. Gestoden jest silnie wiązany z albuminami surowicy krwi i z białkiem wiążącym hormony płciowe. Jedynie około 1% całkowitego stężenia osocze stanowi postać wolnego steroidu, 40-80% wiąże się z białkiem wiążącym hormony płciowe. Etynyloestradiol powoduje silne zwiększenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe w osoczu, podczas gdy podanie gestodenu powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe. Po wielokrotnym podaniu przezskórnym produktu leczniczego Lisvy, średnie stężenia białka wiążącego hormony płciowe w stanie równowagi wynoszą od 201 do 237 mmol/l.

Po podaniu dożylnym etynyloestradiolu, oznaczono pozorną objętość dystrybucji, która wynosiła 3-9 l/kg. Odpowiednio pozorna objętość dystrybucji gestodenu wynosi około 0,7 l/kg.

#### Metabolizm

Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze aromatycznej hydroksylacji, jednak powstaje wiele różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, które obecne są zarówno w postaci wolnej jak i związanej z glukuronianami i siarczanami. Podstawową ścieżką metaboliczną etynyloestradiolu jest hydroksylacja w pozycji 2 przy udziale cytochromu P450 oraz powstanie katecholowej pochodnej estrogenu 2-hydroksyetynyloestradiolu. Hydroksylacja etynyloestradiolu w pozycji 2 katalizowana jest przez podrodziny CYP2C, CYP2E oraz CYP3A cytochromu P450. Wartości klirensu metabolicznego wahają się od 2 do 7 ml/min/kg.

Gestoden jest całkowicie metabolizowany do bardziej spolaryzowanych metabolitów. Metabolizm gestodenu obejmuje hydroksylację steranu w wielu pozycjach oraz redukcję ketonowej grupy funkcyjnej w pozycji 3 oraz podwójnego wiązania delta-4. Dotychczas nie opisano aktywnych metabolitów. Oprócz CYP3A4, również inne enzymy cytochromu P450 mogą brać w mniejszym stopniu udział w metabolizowaniu gestodenu.

W dwóch badaniach mających na celu ocenę wpływu inhibitorów CYP3A4 (ketokonazol, erytromycyna), obydwa inhibitory nie wpływały na stężenie etynyloestradiolu w osoczu w stanie równowagi. W przypadku gestodenu, jednoczesne podanie inhibitorów powodowało zwiększenie wartości AUC o 11% i 34% (0-168) odpowiednio dla ketokonazolu i erytromycyny. Nie uważa się, aby to niewielkie zwiększenie, którego skutkiem jest ekspozycja na poziomie dopuszczonych do obrotu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, miało znaczenie kliniczne.

W badaniu oceniającym wpływ stosowania produktu leczniczego Lisvy na jednorazowe podanie midazolamu - modelowego substratu dla substancji metabolizowanych przy udziale CYP3A4, nie zaobserwowano istotnego klinicznie zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jednoczesne podawanie midazolamu powodowało niewielki wzrost wartości AUC (0-t<sub>last</sub>) i C<sub>max</sub> midazolamu, odpowiednio o 7% i 14%.

### Eliminacja

Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany w jakimkolwiek znaczącym zakresie. Metabolity etynyloestradiolu wydalone są z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach, z okresem półtrwania ostatniej fazy, oznaczonym po podaniu dożylnym, wynoszącym około 16 godzin, w wyniku czego po dwóch dniach od usunięcia plastra w osoczu nie stwierdza się oznaczalnych ilości etynyloestradiolu.

Gestoden w postaci niezmienionej nie jest wydalany. Jego metabolity wydalone są z moczem i żółcią w stosunku około 6:4. Po usunięciu plastra, całkowite stężenie gestodenu w osoczu zmniejsza się wolniej w porównaniu z etynyloestradiolem - średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 26 godzin.

### Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka etynyloestradiolu jest liniowa w zakresie dawkowania od 0,020 mg do 0,100 mg. Nie obserwowano klinicznie istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych etynyloestradiolu w funkcji czasu.

Parametry farmakokinetyczne gestodenu zależą od stężenia białka wiążącego hormony płciowe, na które to stężenie wpływają estrogeny, androgeny jak również gestoden. Po wielokrotnym podaniu na skórę produktu leczniczego Lisvy obserwowano 3-, 4-krotne zwiększenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe, w porównaniu do wartości wyjściowych. Dlatego też stężenie gestodenu w stanie równowagi różni się od tego po podaniu jednorazowym. Te zmiany, zależne od białka wiążącego hormony płciowe, z upływem czasu powodują nieliniowe odchylenia parametrów farmakokinetycznych gestodenu. Ponadto, na podstawie trzech badań farmakokinetyki produktu leczniczego Lisvy w trakcie 3 cykli stosowania produktu, uważa się, że parametry farmakokinetyczne niezwiązanego z białkami gestodenu są zależne od stężenia. Zatem uważa się, że farmakokinetyka gestodenu jest nielinearna w odniesieniu do czasu i stężenia.

### Grupy szczególne

#### *Płeć*

Produkt leczniczy Lisvy jest wskazany do stosowania jedynie u kobiet.

#### *Kobiety w starszym wieku*

Produkt leczniczy Lisvy nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

#### *Wskaźnik masy ciała (BMI)*

W grupie kobiet o wskaźniku masy ciała wynoszącym  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> dane dotyczące skuteczności antykoncepcyjnej są ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Lisvy u kobiet z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na całkowity metabolizm etynyloestradiolu i gestodenu do nieaktywnych metabolitów przed wydalaniem z organizmu, oraz ze względu na dostępność drugiej ścieżki wydalania za pośrednictwem wątroby, nie należy się spodziewać zwiększonego ryzyka u kobiet z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Lisvy u kobiet z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Lisvy jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkim schorzeniem wątroby obecnie lub w wywiadzie, aż do unormowania parametrów czynności wątroby. (patrz również punkt 4.3).

#### *Różnice ze względu na pochodzenie etniczne*

Badania parametrów farmakokinetycznych etynyloestradiolu w połączeniu z innym progestagenem u kobiet rasy białej, kobiet z Chin i Japonii, nie wykazały żadnych klinicznie istotnych różnic.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego Lisvy u kobiet o różnym pochodzeniu etnicznym. Brak danych na temat enzymów polimorficznych, które w większym zakresie wpływałyby na metabolizm gestodenu. Dlatego, dostępne dane, uzyskane u kobiet rasy białej, kobiet rasy czarnej i kobiet z Hiszpanii nie wskazują, aby istniały jakiegokolwiek różnice parametrów farmakokinetycznych produktu leczniczego Lisvy pomiędzy poszczególnymi rasami i grupami etnicznymi. W przypadku Azjatek dostępne są bardzo ograniczone dane.

#### Palenie tytoniu

Nic nie wskazuje na to, aby palenie tytoniu wywierało wpływ na farmakokinetykę etynyloestradiolu lub gestodenu.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u młodzieży poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Lisvy u dzieci i młodzieży przed rozpoczęciem miesiączkowania nie jest właściwe.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dla substancji czynnych, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, tolerancji miejscowej, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego ryzyka dla człowieka. Należy jednak pamiętać, że steroidy płciowe mogą sprzyjać wzrostowi niektórych hormono-zależnych tkanek i nowotworów. Badania zgodności biologicznej produktu leczniczego Lisvy i materiałów wchodzących w jego skład, nie wykazały żadnego szczególnego ryzyka dla człowieka w odniesieniu do bezpieczeństwa działania miejscowego i ogólnoustrojowego plastrów.

#### Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Substancje czynne, gestoden i etynylestradiol, stanowią zagrożenie dla środowiska, szczególnie dla ryb. Ponadto gestoden i etynyloestradiol zalegają przez długi czas w środowisku wodnym. Wszelkie zużyte jak i niezużyte plastry należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. W razie wątpliwości należy poradzić się farmaceuty (patrz punkt 6.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Warstwa zewnętrzna:

Polietylen o niskiej gęstości

#### Warstwa klejowa:

Bemotrizinol

Poliizobutylen

Polibuten

Pentaerytrytolu tetrakis [3-(3,5-di-tert-butylo-4-hydroksyfenylo)propionian]

Ester pentaerytrylowy uwodornionej kalafonii

#### Folia oddzielająca:

Politereftalan etylenu

#### Warstwa klejowa z substancją czynną:

Poliizobutylen

Polibuten

Pentaerytrytolu tetrakis [3-(3,5-di-tert-butylo-4-hydroksyfenylo)propionian]

Ester pentaerytrylowy uwodornionej kalafonii

Warstwa zabezpieczająca (usuwana):

Silikonowany politereftalan etylenu

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie bezpośrednie

Saszetka składająca się z czterech warstw: powłoka z polietylenu o małej gęstości, folia aluminiowa, warstwa papieru i powłoka z tereftalanu polietylenu.

Folia separująca wykonana z silikonizowanego tereftalanu polietylenu chroni przed przyłgnięciem systemu transdermalnego, plastra do saszetki.

Opakowanie zewnętrzne

Saszetki posiadają etykiety i pakowane są razem z ulotką (zawierającą kartę przypominającą i naklejki przypominające) do pudełka tekturowego.

Każde pudełko tekturowe zawiera 3, 9 albo 18 systemów transdermalnych, plastrów Lisvy, w indywidualnych saszetkach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

System transdermalny, plaster należy nakleić natychmiast po wyjęciu z ochronnej saszetki.

Na obszarach skóry, na których nakleja się lub będzie naklejało się w najbliższym czasie system transdermalny, plaster Lisvy nie należy nakładać makijażu, kremów, balsamów, pudrów ani żadnych innych środków kosmetycznych lub leków działających miejscowo, aby zapobiec ich oddziaływaniu na właściwości klejące plastra Lisvy.

Substancje czynne, gestoden i etynyloestradiol stanowią zagrożenie dla środowiska, szczególnie dla ryb. Co więcej, gestoden i etynyloestradiol utrzymują się przez długi czas w środowisku. Zużytych plastrów nie należy wyrzucać do toalety ani do systemów kanalizacyjnych. Zużyty plaster należy usunąć w bezpieczny sposób, zgodnie z poniższą instrukcją.

Oryginalną saszetkę po wyjęciu plastra należy zachować, aby potem umieścić w niej zużyty plaster. Zużyty plaster należy złożyć na pół, powierzchnią klejącą do środka. Należy umieścić go w oryginalnej saszetce i zamknąć saszetkę zawijając jej krawędź.

Na saszetce znajduje się dwustronicowa etykieta. Pierwszą stronę etykiety należy rozwinąć i użyć do zaklejenia zwiniętej krawędzi saszetki. Poniżej, na drugiej stronie znajdują się instrukcje dotyczące usuwania zużytych plastrów.

Plaster należy usunąć w sposób bezpieczny, tak aby nie znalazł się w zasięgu dzieci lub zwierząt domowych.

Wszelkie zużyte jak i nie zużyte plastry należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami. W razie wątpliwości należy poradzić się farmaceuty.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Węgry

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22229

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2014

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

2018-01-24