

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARTILLA

0,075 mg + 0,020 mg, tabletki drażowane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki drażowana zawiera 0,075 mg gestodenu i 0,020 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 35,02 mg laktozy jednowodnej i 19,63 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowana.

Biała, obustronnie wypukła, okrągła, błyszcząca tabletki drażowana o średnicy około 5,5 - 5,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doustna antykoncepcja.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Stosowanie produktu leczniczego Artilla

O ile złożone doustne produkty antykoncepcyjne (ang. combined oral contraceptives, COC) stosowane są zgodnie z zaleceniami, ryzyko zajścia w ciążę wynosi około 1% rocznie.

W przypadku pominięcia tabletki lub niewłaściwego stosowania produktu leczniczego, wskaźnik niepowodzeń może ulec zwiększeniu.

Tabletki drażowane stosowane są zgodnie z wyznaczonym schematem, każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze. Tabletki przyjmuje się popijając niewielką ilością wody zależnie od potrzeby. Przez kolejne 21 dni przyjmuje się jedną tabletkę na dobę.

Stosowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, podczas której występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie pojawia się po około 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i nie musi zakończyć się przed rozpoczęciem nowego opakowania.

## Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Artilla

- Hormonalna antykoncepcja nie była stosowana w poprzednim miesiącu  
Przyjmowanie tabletek drażowanych należy rozpocząć pierwszego dnia naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. pierwszego dnia krwawienia miesięczkowego). Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego możliwe jest również w 2. do 5. dnia cyklu, jednak zaleca się dodatkowe stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji podczas początkowych 7 dni pierwszego cyklu.

- Zmiana z innego złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożone doustne produkty antykoncepcyjne lub systemy transdermalne)  
Stosowanie produktu leczniczego Artilla należy najlepiej rozpocząć od razu następnego dnia od przyjęcia ostatniej tabletki (ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną) stosowanego wcześniej doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż dzień po zwykłej przerwie w stosowaniu lub po okresie stosowania tabletek placebo poprzedniego doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania antykoncepcyjnych systemów transdermalnych przyjmowanie produktu leczniczego Artilla należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu, a najpóźniej w dniu, w którym powinien być założony kolejny system.

- Zmiana z metody antykoncepcyjnej z zastosowaniem tylko progestagenu (minipigułka, iniekcja, implant) lub domacicznego systemu hormonalnego uwalniającego progestagen (ang. intrauterine system releasing progestagen, IUS)

Zmiana z minipigułki możliwa jest w dowolnym momencie (zmiana z implantu lub IUS możliwa jest w dniu ich usunięcia, a z iniekcji w dniu, w którym powinno się wykonać kolejne wstrzyknięcie), ale we wszystkich tych przypadkach wskazane jest stosowanie dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania produktu leczniczego Artilla.

- Stosowanie po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży  
Przyjmowanie produktu leczniczego można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie są wymagane dodatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne.

- Stosowanie po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży  
Stosowanie u kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.  
Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Artilla pomiędzy 21. i 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek drażowanych. O ile jednak doszło do stosunku seksualnego, przed rozpoczęciem stosowania doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego konieczne jest wykluczenie ciąży lub odczekanie na pojawienie się pierwszego krwawienia miesięczkowego.

## Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeśli przyjęcie tabletki drażowanej opóźniło się o **mniej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie uległa zmianie. Tabletki drażowane musi zostać przyjęta natychmiast po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, a kolejną tabletkę drażowaną należy przyjąć o zwykłej porze.

Jeśli przyjęcie tabletki drażowanej opóźniło się o **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być obniżona. W takim przypadku, postępowanie opiera się na następujących podstawowych zasadach:

1. Przyjmowanie tabletek drażowanych nie może nigdy być przerywane na okres dłuższy niż 7 dni.
2. Do osiągnięcia właściwego zahamowania osi podwzgórze – przysadka – jajnik konieczny jest 7-dniowy okres nieprzerwanego stosowania tabletek drażowanych.

Zgodnie z powyższymi zasadami, można określić następujące zalecenia:

### • Tydzień 1

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę drażowaną natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie,

tabletki drażowane należy przyjmować o zwykłej porze. Dodatkowo, przez kolejnych 7 dni należy stosować mechaniczne metody antykoncepcji, takie jak np. prezerwatywa. Jeśli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku seksualnego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im większa liczba pominiętych tabletek drażowanych i im bliżej do zwykłej przerwy w stosowaniu, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- Tydzień 2

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę drażowaną natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie, tabletki drażowane należy przyjmować o zwykłej porze. O ile przed pominięciem pierwszej tabletki drażowanej produkt leczniczy przyjmowany był regularnie przez 7 dni, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli warunek ten nie został spełniony lub jeśli pominięta została więcej niż jedna tabletkę drażowana, zalecane jest stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji przez 7 dni.

- Tydzień 3

Z powodu zbliżającej się przerwy w stosowaniu tabletek drażowanych, istnieje wysokie ryzyko obniżenia niezawodności antykoncepcji. Pomimo tego faktu, dzięki dostosowaniu schematu dawkowania, można jednak zapobiec obniżeniu ochrony antykoncepcyjnej. O ile zastosuje się jedną z dwóch poniższych procedur, nie jest konieczne stosowanie innych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki drażowane stosowane były prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki drażowanej. Jeśli warunek ten nie został spełniony, należy skorzystać z jednej z dwóch następujących możliwości i zastosować inne dodatkowe metody antykoncepcyjne przez 7 dni.

1. Ostatnią tabletkę drażowaną należy przyjąć natychmiast po uświadomieniu sobie pomyłki, nawet jeśli oznacza to konieczność jednoczesnego przyjęcia dwóch tabletek drażowanych. Następnie, należy kontynuować przyjmowanie tabletek drażowanych zgodnie ze zwykłym schematem. Kolejne opakowanie należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu wszystkich tabletek z poprzedniego opakowania, tym samym nie robiąc przerwy pomiędzy opakowaniami. Krwawienie związane z odstawieniem wystąpi prawdopodobnie tylko po dokończeniu tabletek drażowanych z drugiego opakowania, ale w trakcie ich przyjmowania możliwe jest również pojawienie się plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowego.
2. Zaleca się również przerwanie stosowania tabletek drażowanych z bieżącego opakowania. W ten sposób osiągnięta zostanie przerwa w stosowaniu tabletek drażowanych, nie dłuższa niż 7 dni, włącznie z dniami, w których tabletki drażowane zostały pominięte, a następnie przyjmowane będą tabletki z kolejnego opakowania.

Jeśli w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek drażowanych w czasie pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy rozważyć możliwość ciąży.

### **Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych**

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych wchłanianie substancji czynnych może ulec zmniejszeniu. Konieczne jest stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Jeśli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki drażowanej wystąpią wymioty, należy zastosować postępowanie właściwe dla pominięcia przyjęcia tabletki drażowanej (patrz punkt 4.2).

Aby nie zmieniać zwykłego schematu stosowania tabletek drażowanych, należy przyjąć tabletkę drażowaną z kolejnego opakowania.

### **Jak przesunąć lub opóźnić termin krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek drażowanych z kolejnego opakowania produktu leczniczego Artilla, bez przerwy w stosowaniu. W taki sposób możliwe jest kontynuowanie przyjmowania, według potrzeby, aż do skończenia tabletek drażowanych

z drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Po okresie 7-dniowej przerwy w stosowaniu, należy kontynuować regularne przyjmowanie produktu leczniczego Artilla.

Aby przesunąć termin wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny niż wynikający z prawidłowego schematu dzień tygodnia, należy skrócić przerwę w stosowaniu o pożądaną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i plamienia w okresie przyjmowania tabletek z drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeśli jakiegokolwiek z tych schorzeń wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie produktu leczniczego.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancje pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (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 żylnej 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 żylnej 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 antykardiopilinowe, 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
- Zapalenie trzustki z ciężką hipertriglicydemią obecnie lub w wywiadzie.

- Ciężka choroba wątroby, obecnie lub w wywiadzie, dopóki wyniki badań czynności wątroby nie powrócą do normy.
- Obecne guzy wątroby lub ich występowanie w wywiadzie (łagodne lub złośliwe).
- Rozpoznanie lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznannej etiologii.
- Cięża lub podejrzenie ciąży.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawir i dazabuwirem, produktów leczniczych zawierających glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz 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 Artilla. 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 Artilla.

##### Zaburzenia układu krążenia

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

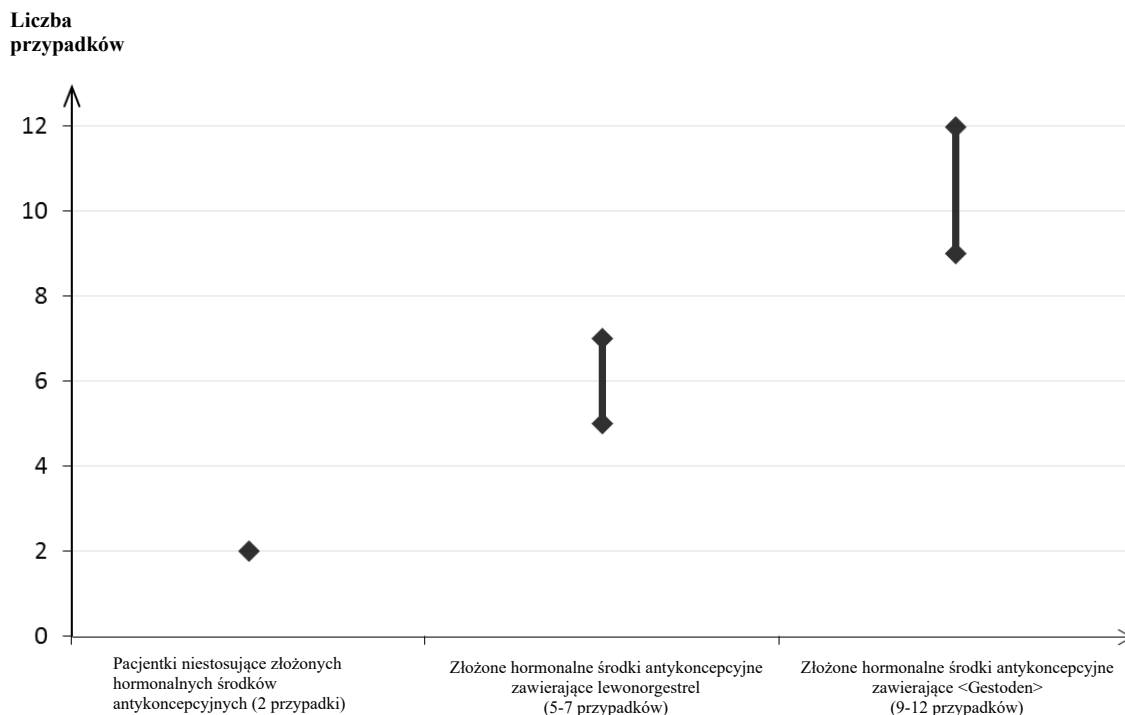
Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Artilla 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 Artilla, 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 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 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. 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 żyłnej 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 żyłnej 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 1).

Stosowanie produktu leczniczego Artilla jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela 1: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaznik 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	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego

operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz  Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i niewznawianie 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, jeśli stosowania produktu leczniczego Artilla 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 w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zapalenia zakrzepowego żył powierzchownych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” patrz punkt 4.6).

### **Objawy żylnej 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. „słycenie 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 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 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 2). Stosowanie produktu leczniczego Artilla 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 2: 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 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 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, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

### **Guzy**

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko to może być zwiększone na skutek długotrwałego przyjmowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Do tej pory jednak trwają nieustanne dyskusje dotyczące stopnia, w jakim odkrycia te mogą wiązać się z innymi zidentyfikowanymi czynnikami, na przykład badaniami przesiewowymi szyjki macicy oraz zachowaniami seksualnymi, w tym stosowaniem mechanicznych metod antykoncepcji.

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wskazuje nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet aktualnie stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat po przerwaniu stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych. Ze względu na fakt rzadkiego występowania raka piersi u kobiet w wieku do 40 lat, zwiększona liczba rozpoznanych raków piersi u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecnie lub w przeszłości jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka rozwoju raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów istnienia zależności przyczynowej. Zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi obserwowane u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem, działaniem biologicznym doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych lub połączeniem obu tych czynników. Rak piersi rozpoznawany u pacjentek stosujących te produkty lecznicze obecnie lub w przeszłości wykazuje zwykle mniejszy kliniczny stopień zaawansowania niż rak piersi rozpoznawany u pacjentek nigdy nie stosujących doustnej antykoncepcji.

Rzadko, u pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne, rozpoznawano łagodne guzy wątroby, a w bardzo rzadkich przypadkach były to złośliwe guzy wątroby. Rzadko guzy te

powodowały zagrażające życiu krwotoki. Jeśli u pacjentki stosującej doustne złożone produkty antykoncepcyjne obecne są silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę możliwość obecności guza wątroby.

### **Inne schorzenia**

W przypadku hipertriglicydemii obecnie lub w wywiadzie rodzinnym, podczas stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

Pomimo niewielkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, zgłaszanego u znacznej liczby pacjentek stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne, klinicznie istotny wzrost ciśnienia występuje rzadko. Jeśli jednak w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, zaleca się zachowanie ostrożności oraz przerwanie stosowania produktu antykoncepcyjnego i leczenie nadciśnienia tętniczego. Jeśli w ocenie lekarza właściwe jest ponowne leczenie doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi, wznowienie stosowania możliwe jest po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia krwi za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Występowanie pogorszenia lub pierwszych objawów następujących stanów omawiane jest w związku z ciążą, jak też stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, jakkolwiek dowody związku ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych nie są przekonujące: żółtaczką i (lub) świąd związane z cholestazą, powstawanie złożeń żółciowych, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, głuchota wywołana przez otosklerozę.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

W przypadku ostrych i przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być niezbędne przerwanie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, do momentu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Przerwanie leczenia doustnymi złożonymi produktami antykoncepcyjnymi wymagane jest również w przypadku nawracającej żółtaczki cholestatycznej, która wystąpiła po raz pierwszy w czasie ciąży lub w trakcie wcześniejszego stosowania hormonów płciowych.

Chociaż doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na obwodową oporność na insulinę i tolerancję glukozy, nie ma dowodów na istnienie konieczności zmiany leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentek z cukrzycą stosujących doustne złożone produkty antykoncepcyjne zawierające małe dawki hormonów (zawierające <0,05 mg etynyloestradiolu). W każdym przypadku pacjentki z cukrzycą stosujące doustne złożone produkty antykoncepcyjne należy uważnie obserwować.

Ze stosowaniem doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych może być związane wystąpienie choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Czasami można obserwować pojawienie się ostudy, szczególnie u pacjentek u których w wywiadzie występowała ostuda ciężarnych. W przypadku istnienia predyspozycji do występowania ostudy, w trakcie stosowania doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych należy unikać opalania i ekspozycji na promienie ultrafioletowe.

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.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i sacharozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, zespołem

złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinny przyjmować produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Wymagane badanie lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Artilla 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 Artilla 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 kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### **Zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej**

Skuteczność doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu, na przykład w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki drażowanej (patrz punkt 4.2), w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub podczas równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszenie kontroli cyklu**

Podczas stosowania wszelkich doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych, głównie w okresie pierwszych miesięcy stosowania, może pojawić się nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe). Z tego powodu, poszukiwanie przyczyn nieregularnego krwawienia należy rozpocząć po upływie przerwy adaptacyjnej, wynoszącej w przybliżeniu trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienie utrzymuje się lub pojawia się po okresie regularnych cykli, konieczne jest wykluczenie przyczyn niehormonalnych i przeprowadzenie odpowiednich procedur diagnostycznych, w celu wykluczenia przyczyn nowotworowych lub ciąży. Wskazane może być również łyżeczkowanie jamy macicy.

Krwawienie związane z odstawieniem nie musi pojawić się w okresie przerwy w stosowaniu. O ile doustny złożony produkt antykoncepcyjny stosowany jest zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2, ciąża nie jest prawdopodobna. Jeśli jednak doustny złożony produkt antykoncepcyjny nie był stosowany regularnie przed pierwszym niewystąpieniem krwawienia lub krwawienie z odstawienia nie pojawiło się dwukrotnie, przed dalszym stosowaniem doustnego złożonego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

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

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

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

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może skutkować zwiększeniem klirensu hormonów płciowych i co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności doustnego środka antykoncepcyjnego.

### Postępowanie

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

### *Leczenie krótkoterminowe*

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy tymczasowo powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji – oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dodatkowe metody mechaniczne muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeśli leczenie trwa dłużej niż przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następane opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez stosowania zwyczajowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

### *Leczenie długoterminowe*

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze zawierające substancje czynne indukujące enzymy zaleca się stosowanie innej odpowiedniej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze:

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

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV - rytonawir, newirapina, efawirenz, oraz prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

### *Produkty lecznicze wywierające zróżnicowany wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych*

Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteaz HIV z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając skojarzenia z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne. Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowanych jednocześnie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV oraz uwzględnić możliwe interakcje i odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

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

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznanne.

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

Dawki etorykoksylu wynoszące 60 do 120 mg/dobę podawane jednocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowały zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4 do 1,6-krotnie.

### **Oddziaływanie produktu leczniczego Artilla na inne produkty lecznicze**

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

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

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Artilla przed rozpoczęciem terapii tymi połączeniami leków przeciwwirusowych, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Artilla można wznowić po 2 tygodniach od zakończenia leczenia tymi połączeniami leków przeciwwirusowych.

### **Badania laboratoryjne**

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, osoczowe stężenia białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidowych/lipoproteinowych osocza, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

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

### Ciąża

Produktu leczniczego Artilla nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Artilla, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego. Obszerne badania epidemiologiczne nie wykazały jednak zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych u noworodków, których matki przyjmowały doustne złożone produkty antykoncepcyjne w okresie poprzedzającym zajście w ciążę, ani działania teratogennego w przypadkach, w których doustne złożone produkty antykoncepcyjne pomyłkowo stosowane były w okresie wczesnej ciąży.

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

### Karmienie piersią

Doustne złożone produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i skład wydzielanego mleka. Dlatego, doustne złożone produkty antykoncepcyjne nie są zalecane do stosowania w okresie karmienia piersią, do momentu odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka matek karmiących, chociaż brak jest dowodów ich szkodliwego działania na zdrowie dziecka.

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

Artilla nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Opis wybranych działań niepożądanych

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

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane produktu leczniczego, zawierającego kombinację etynyloestradolu i gestodenu, zgłaszane przez stosujące go pacjentki. Związek występowania wymienionych działań niepożądanych ze stosowaniem tej kombinacji hormonów nie został ani potwierdzony, ani wykluczony.

Działania niepożądane podzielone są na grupy zgodnie z terminologią MedDRA i częstością ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	Nadwrażliwość
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczyńioruchowego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Retencja płynów, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	Obniżenie nastroju, zmieniony nastrój
	Niezbyt często	Zmniejszenie libido
	Rzadko	Zwiększenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Migrena
<i>Zaburzenia oka</i>	Rzadko	Nietolerancja soczewek kontaktowych
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Rzadko	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Nudności, ból brzucha
	Niezbyt często	Wymioty, biegunka
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	Kamica żółciowa
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Często	Uczucie napięcia w piersiach, ból piersi
	Niezbyt często	Powiększenie piersi
	Rzadko	Wydzielina z pochwy, wydzielina z piersi
<i>Badania</i>	Często	Zwiększenie masy ciała

	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała
--	--------	-------------------------

### Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z antykoncepcją doustną (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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak dostępnych danych dotyczących ciężkich działań niepożądanych w przypadku przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz łagodne krwawienie z dróg rodnych u młodych pacjentek. Nie ma specyficznej odtrutki, a dalsze postępowanie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, dawki stałe

Kod ATC: G03AA10

Działanie antykoncepcyjne doustnych złożonych produktów antykoncepcyjnych (COC) opiera się na współdziałaniu różnych czynników. Najważniejszym z nich jest hamowanie owulacji oraz zmiana składu śluzu szyjkowego.

Poza zapobieganiem ciąży, COC posiadają również inne zalety, które wraz z działaniami niepożądanymi (patrz punkty 4.4 oraz 4.8) mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji o wyborze tej metody antykoncepcji. W wyniku ich stosowania cykle stają się bardziej regularne, krwawienie jest często mniej bolesne i mniej obfite. Z tego względu niedokrwistość z niedoboru żelaza może ulec zmniejszeniu.

Ponadto, udokumentowano zmniejszenie ryzyka występowania raka endometrium i raka jajnika. COC zawierające duże dawki hormonów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają również częstość występowania torbieli jajnika, procesów zapalnych miednicy, łagodnych chorób piersi oraz ciąży pozamacicznych. Istnienie takiego działania w przypadku COC zawierających małe dawki hormonów musi nadal zostać udokumentowane.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Gestoden

#### *Wchłanianie*

Gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia produktu leczniczego w surowicy, wynoszące około 4 ng/ml, osiągane są w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia dawki pojedynczej. Biodostępność wynosi około 99%.

#### *Dystrybucja*

Gestoden wiąże się w surowicy z albuminą i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG). Jedynie 1,3% całkowitego stężenia produktu leczniczego w surowicy obecne jest w postaci wolnych steroidów, a około 68% wiąże się w sposób specyficzny z SHBG. Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG wpływa na ilość gestodenu związanego z białkami surowicy, co powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminą. Objętość dystrybucji gestodenu wynosi 0,7 l/kg.

#### *Metabolizm*

Gestoden metabolizowany jest całkowicie na zwykłej drodze metabolizmu steroidów. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi około 0,8 ml/min/kg. Nie określono bezpośrednich interakcji podczas podawania gestodenu łącznie z etynyloestradiolem.

#### *Eliminacja*

Stężenie gestodenu zmniejsza się dwufazowo. Końcowa faza charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym w przybliżeniu 12-15 godzin.

Gestoden nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity wydalane są z moczem i z żółcią w stosunku około 6:4. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu wynosi w przybliżeniu 1 dzień.

#### *Stan stacjonarny*

Na farmakokinetykę gestodenu wpływa stężenie SHBG, które podczas podawania gestodenu łącznie z etynyloestradiolem wzrasta dwukrotnie. Po podaniu wielokrotnym codziennie stężenie w surowicy wzrasta około 4-krotnie, a stan stacjonarny osiągnany jest w drugiej połowie cyklu terapeutycznego.

### Etynyloestradiol

#### *Wchłanianie*

Etynyloestradiol wchłaniany jest szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia produktu leczniczego w surowicy, wynoszące około 65 pg/ml osiągane są w 1,7 godziny. Podczas wchłaniania i pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest w znacznym stopniu metabolizowany, czego skutkiem jest przeciętna biodostępność po podaniu doustnym wynosząca około 45% oraz znaczne różnice osobnicze wynoszące w przybliżeniu 20 - 65%.

#### *Dystrybucja*

Etynyloestradiol w znacznym stopniu niespecyficznie wiąże się z albuminą (w około 98%) oraz indukuje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Objętość dystrybucji określa się na około 2,8 – 8,6 l/kg.

#### *Metabolizm*

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje wiele różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również inhibitorem związanym z mechanizmem działania enzymów CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.



### *Eliminacja*

Stężenie etynyloestradiolu zmniejsza się w dwóch fazach, określanych przez okresy półtrwania wynoszące w przybliżeniu 1 godzinę oraz 10 – 20 godzin. Niezmieniony etynyloestradiol nie jest wydalany, a jego metabolity usuwane są z moczem i żółcią w stosunku 4:6, z okresem półtrwania wynoszącym około 1 dzień.

### *Stan stacjonarny*

W związku ze zmiennym okresem półtrwania końcowej fazy eliminacji oraz codziennym podawaniem, stan stacjonarny etynyloestradiolu w surowicy osiągnąć jest po około jednym tygodniu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednakże, należy mieć na uwadze fakt, że steroidy płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormonalnie zależnych tkanek i guzów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Sodu wapnia edetynian  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K 25  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka*

Sacharoza  
Powidon K 90  
Makrogol 6000  
Wapnia węglan  
Talk  
Wosk montanowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Blister należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań: 21 tabletek drażowanych  
3 × 21 tabletek drażowanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 16871

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maj 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 października 2015

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

12/2022