

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atywia Daily, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### 21 białych tabletek powlekanych (aktywnych)

Każda tabletki powlekana zawiera:

Etynyloestradiol (*Ethinylestradiolum*) 0,03 mg

Dienogest (*Dienogestum*) 2 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 60,90 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

#### 7 zielonych tabletek powlekanych (placebo)

Tabletki nie zawierają substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 55,50 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierające substancje czynne są białe, okrągłe o średnicy około 5,0 mm.

Tabletki powlekane placebo są zielone, okrągłe, o średnicy około 5,0 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Antykoncepcja doustna.
- Leczenie trądziku o umiarkowanym nasileniu po niepowodzeniu odpowiedniego leczenia miejscowego lub leczenia antybiotykami doustnymi u kobiet, które zdecydowały się na stosowanie doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### 4.2.1 Dawkowanie i sposób podawania

Jedna tabletki produktu leczniczego Atywia Daily przez 28 dni.

Tabletki należy przyjmować codziennie o stałej porze dnia, popijając w razie potrzeby płynem.

Pierwszą tabletkę należy przyjąć zgodnie z dniem tygodnia na opakowaniu (np. „Pon” odnosi się do poniedziałku). Kolejne tabletki należy stosować zgodnie z kierunkiem strzałki znajdującej się na blistrze.

Każde kolejne opakowanie rozpoczyna się dzień po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego blistra. Krwawienie z odstawienia zwykle występuje 2. lub 3. dnia po przyjęciu zielonej tabletki (ostatni rząd) i może trwać jeszcze, gdy rozpocznie się stosowanie tabletek z następnego opakowania.

#### 4.2.2 Rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Atywia Daily

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Pierwszą tabletkę produktu leczniczego należy przyjąć w pierwszym dniu cyklu (w dniu wystąpienia krwawienia miesięczkowego). Stosowanie dodatkowej ochrony antykoncepcyjnej nie jest konieczne.

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

- Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny (doustny złożony środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny):

W zależności od rodzaju wcześniej stosowanego środka antykoncepcyjnego przyjmowanie produktu leczniczego Atywia Daily należy rozpocząć albo następnego dnia po przerwie wynikającej ze schematu stosowania dotychczasowego produktu antykoncepcyjnego albo następnego dnia po przyjęciu ostatniej nieaktywnej tabletki (bez zawartości hormonów) z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku, kiedy pacjentka stosowała system transdermalny lub system terapeutyczny dopochwowy, przyjmowanie produktu leczniczego Atywia Daily należy rozpocząć dzień po przerwie wynikającej ze schematu stosowania systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego.

- Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała tylko monoterapię progestagenową (w postaci minitabletki, iniekcji lub implantów) lub wkładki domacicznej:

Stosowanie produktu leczniczego Atywia Daily można rozpocząć w dowolnym dniu, tzn. można go przyjąć zamiast minitabletki następnego dnia o tej samej porze lub w dniu, w którym miała być wykonana następna iniekcja lub w dniu usunięcia implantu. W każdym z przypadków stosowanie dodatkowej, niehormonalnej ochrony antykoncepcyjnej (metoda mechaniczna) jest konieczne przez pierwsze 7 dni stosowania produktu leczniczego Atywia Daily.

- Przyjmowanie produktu leczniczego po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Pacjentka może natychmiast rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Atywia Daily. Wówczas nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Przyjmowanie produktu leczniczego po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży (stosowanie produktu w okresie karmienia piersią, patrz punkt 4.6).

Ponieważ w okresie, po urodzeniu dziecka, ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest zwiększone, stosowanie doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu. Stosowanie dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcyjnej (metoda mechaniczna) jest konieczne przez pierwsze 7 dni. U pacjentek, które po porodzie lub po poronieniu odbyły stosunek, przed zastosowaniem produktu leczniczego należy sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

#### 4.2.3 Czas stosowania

Atywia Daily może być stosowana tak długo, jak hormonalna ochrona antykoncepcyjna jest pożądana, jeśli nie stanowi zagrożenia dla zdrowia pacjentki (regularne badania lekarskie, patrz punkt 4.4.6).

Widoczna poprawa leczenia objawów trądziku zwykle następuje po co najmniej trzech miesiącach. Dalszą poprawę zgłaszano po sześciu miesiącach leczenia. Po 3-6 miesiącach leczenia, a następnie okresowo, należy ocenić czy jest konieczna kontynuacja leczenia pacjentki.

#### 4.2.4 Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Atywia Daily może być zmniejszone, jeśli produkt leczniczy nie jest stosowany regularnie.

Jeśli minęło mniej niż 12 godzin, skuteczność działania produktu leczniczego jest zachowana. Należy przyjąć tabletkę tak szybko, jak to możliwe i zażyć następną o zwykłej porze.

Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, skuteczność działania produktu leczniczego może być zmniejszona. Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę wzrasta, wraz ze zbliżającym się okresem stosowania zielonych tabletek placebo.

Jeśli zwykle krwawienie z odstawienia nie wystąpi w cyklu, w którym dawka produktu leczniczego została pominięta, należy wykluczyć ciążę, przed rozpoczęciem nowego opakowania.

W tym przypadku należy przestrzegać dwóch podstawowych zasad:

1. przerwa w przyjmowaniu tabletek nie powinna być nigdy dłuższa niż 7 dni.
2. nieprzerwany, 7-dniowy okres przyjmowania tabletek jest niezbędny do dostatecznego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki.

Zalecenia, zgodnie z którymi należy postępować w przypadku pominięcia tabletek:

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Pozostałe tabletki należy stosować o stałej porze. Dodatkową, inną niż hormonalna, metodę antykoncepcji należy stosować przez 7 następnych dni.

Jeśli tabletkę została jednorazowo pominięta w drugim tygodniu stosowania produktu leczniczego, dodatkowa metoda antykoncepcji nie jest konieczna.

Jeśli więcej niż 1 tabletkę została pominięta do wystąpienia krwawienia z odstawienia, konieczna jest dodatkowa metoda antykoncepcji.

1. Jeśli okres pomiędzy pominiętą tabletką, a ostatnią tabletką w blistrze jest krótszy niż 7 dni, można od razu rozpocząć stosowanie kolejnego opakowania. Zamiast przyjmować zielone tabletki placebo, można rozpocząć stosowanie kolejnego opakowania. Do czasu zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Alternatywnie kobieta może zaprzestać przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania i wcześniej zastosować zielone tabletki placebo. Kobieta powinna przyjąć tabletki placebo do 7 dni, wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

#### 4.2.5 Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu tabletki Atywia Daily, wchłanianie substancji czynnych może nie

być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Należy stosować się do zaleceń dodatkowych w przypadku jednorazowego pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2.4). Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (e) tabletkę (i) z nowego opakowania. W przypadku utrzymywania się lub powtarzających się problemów żołądkowo-jelitowych, należy zastosować dodatkowe niehormonalne metody antykoncepcji oraz zalecić pacjentce, że powinna skonsultować się z lekarzem.

#### 4.2.6 Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć tabletki placebo z aktualnego opakowania i rozpocząć stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego Atywia Daily. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie śródcykliczne. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Atywia Daily należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

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

- Palenie tytoniu (zobacz punkt 4.4)
- Czynne lub przebyte zapalenie trzustki, jeśli związane z ciężką hipertriglicydemią
- Czynna lub przebyta ciężka choroba wątroby do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości, zespół Dubin-Johnsona oraz zespół Rotor
- Czynne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Brak miesiączki o nieustalonej etiologii
- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Atywia Daily z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem oraz sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia zakrzepicy należy przerwać stosowanie złożonych leków antykoncepcyjnych (z ang. CHC - combined hormonal contraceptive). W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego, ze względu na teratogenne działania terapii przeciwzakrzepowej (kumaryny), należy stosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji.

- Zaburzenia krążenia
- **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**
- Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Inne produkty, takie jak Atywia Daily mogą mieć nawet do 1,6 – krotnie wyższy poziom ryzyka. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze stosowaniem Atywia Daily, oraz jak jej obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko jak również, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu równej 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 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).
- Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu) wykazały, że w okresie roku, u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

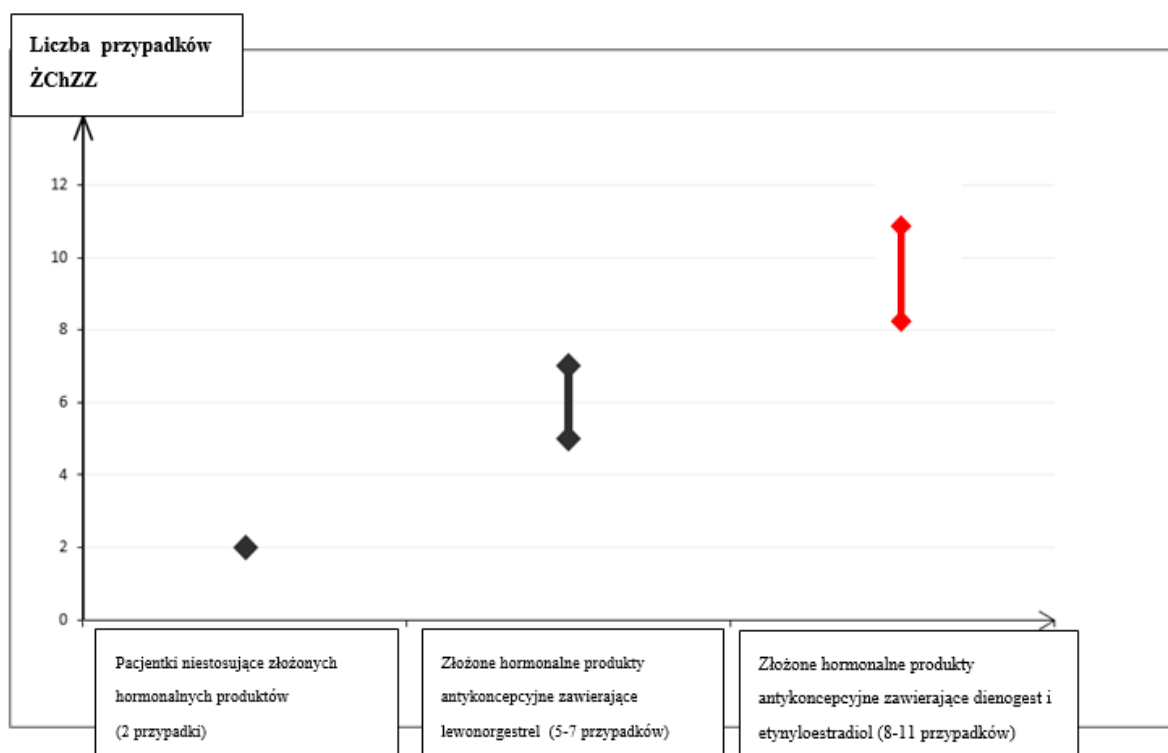
- Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują niskie dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel, u około 6<sup>1</sup> kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.
- Szacuje się<sup>2</sup>, że spośród 10 000 kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające dienogest i etynyloestradiol u 8 do 11 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Powyższa liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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.

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.

### Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych na 10 000 kobiet w okresie roku



<sup>1</sup> Środek przedziału z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o ryzyko względne wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

<sup>2</sup> Na podstawie danych z metaanalizy szacuje się, że ryzyko ŻChZZ u pacjentek stosujących Atywię Daily jest nieznacznie wyższe w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel. (współczynnik zagrożenia 1,57 przy ryzyku w zakresie od 1,07 do 2,30).

## Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

**Tabela: Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz  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.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch 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 Atywia Daily nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie wiek powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych 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 niżej wymienionych objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

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

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

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

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

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

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

### **Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów 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 produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Atywia Daily 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 produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	



Otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI - powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń.	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

#### **Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

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

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

- ból, uczucie dyskomfortu, 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.

Pacjentki z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować produktu leczniczego Atywia Daily.

#### **4.4.1 Powody do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego Atywia Daily (oprócz przeciwwskazań podanych w 4.3):**

- Stwierdzenie lub podejrzenie ciąży.
- Pierwsze objawy zapalenia żył lub możliwe objawy zakrzepicy żył głębokich (w tym zakrzepicy

- siatkówki), zatoru lub zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.3).
- Wystąpienie utrzymującego się, znaczącego klinicznie nadciśnienia powyżej 140/90 mmHg. Po powrocie wartości ciśnienia do normy przy pomocy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, można kontynuować leczenie produktami hormonalnymi.
- Planowana operacja (na co najmniej na 4 tygodnie wcześniej) i (lub) długie unieruchomienie (na przykład po wypadkach). Ponowne przyjmowanie produktu leczniczego nie powinno nastąpić wcześniej niż 2 tygodnie po uruchomieniu pacjentki.
- Pierwsze objawy lub nasilenie migreny.
- Bóle głowy z nietypową częstością, czasem trwania, i nasileniem oraz ogniskowe objawy neurologiczne (możliwe objawy udaru mózgu).
- Silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (ewentualne objawy nowotworu wątroby, patrz punkt 4.4.3.).
- Żółtaczka, zapalenie wątroby, uogólniony świąd, zastój żółci oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W przypadku nieprawidłowej funkcji wątroby, hormony steroidowe nie są w pełni metabolizowane.
- Ostre stany w cukrzycy.
- Nowo zdiagnozowana oraz nawracająca porfiria.

#### 4.4.2 Warunki, czynniki ryzyka wymagające specjalnej uwagi medycznej:

- Choroby serca i nerek, ponieważ etynyloestradiol może powodować zatrzymanie wody w organizmie.
- Zapalenie żył powierzchownych, znaczące ryzyko wystąpienia żylaków, skłonność do krwawień naczyń obwodowych, ponieważ mogą być one związane z pojawieniem się zakrzepicy.
- Wzrost ciśnienia krwi (ponad 140/90 mm Hg).
- Zaburzenia lipidowe. U pacjentek z zaburzeniami lipidowymi, etynyloestradiol oraz estrogeny zawarte w produkcie leczniczym Atywia Daily mogą powodować wzrost poziomu trójglicerydów w osoczu, a następnie zapalenie trzustki i inne powikłania (patrz także punkt 4.3).
- Anemia sierpowatokrwinkowa.
- Choroby wątroby w wywiadzie.
- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Migrena.
- Depresja. Należy wyjaśnić, czy depresja jest związana ze stosowaniem produktu leczniczego Atywia Daily. W razie konieczności, należy rozważyć stosowanie innych nie hormonalnych metod antykoncepcji.
- Zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca. Ponieważ złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą powodować obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, może zaistnieć konieczność zmiany dawki insuliny oraz produktów leczniczych przeciwcukrzycowych.
- Palenie tytoniu (patrz punkt 4.3).
- Padaczka. Jeżeli częstość ataków padaczkowych wzrasta podczas stosowania produktu leczniczego Atywia Daily, należy rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji.
- Płaszawica Sydenhama.
- Przewlekłe choroby zapalne jelita (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego).
- Zespół hemolityczno-mocznicowy.
- Włókniakomięśniak macicy.
- Otoskleroza.
- Długie unieruchomienie (patrz punkt 4.4.1).
- Otyłość.
- Toczeń rumieniowaty układowy.
- Kobiety powyżej 40 roku życia.

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.

#### 4.4.3 Nowotwory

##### **Rak piersi**

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

##### **Rak szyjki macicy**

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych przez kobiety zakażone wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych (np. różnice w ilości partnerów seksualnych oraz w stosowaniu mechanicznych metod antykoncepcji) (patrz punkt 4.4..6).

##### **Rak wątroby**

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględniać nowotwory wątroby.

Wyniki niektórych badań wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwych nowotworów wątroby, podczas długotrwałego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednakże nowotwory te są bardzo rzadkie.

#### 4.4.4 Inne stany

##### **Nadciśnienie**

Zgłaszano przypadki nadciśnienia u kobiet starszych oraz dłużej przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Badania pokazują, że wzrost częstości przypadków nadciśnienia związany jest z progestagenem. Należy poinformować kobiety z nadciśnieniem, innymi chorobami związanymi z podwyższonym ciśnieniem krwi oraz chorobami nerek, że powinny stosować inne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3, 4.4.1, 4.4.2).

##### **Ostuda**

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

##### **Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy**

Egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy wrodzonego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

##### Nieprawidłowości cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich doustnych produktów antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach

przyjmowania tabletek. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzy cykle. Istotny jest rodzaj oraz dawka pochodnej progesteronu. Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Jeżeli zostały one wykluczone, produkt leczniczy Atywia Daily można dalej przyjmować lub można zmienić na inny doustny hormonalny środek antykoncepcyjny. Krwawienie śródcykliczne może być objawem zmniejszonej skuteczności produktu (patrz punkt 4.2 i 4.5). U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przyjmowania zielonych tabletek placebo. Jeżeli produkt leczniczy Atywia Daily nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2.1, a nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania produktu należy wykluczyć ciążę. Po odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych, powrót do regularnego naturalnego cyklu, może nie nastąpić od razu.

#### 4.4.5 Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania produktu leczniczego Atywia Daily może być zmniejszona:

- w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2.4)
- wystąpienia wymiotów lub ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.2.5)
- jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Jeśli doustne złożone produkty antykoncepcyjne są stosowane wraz z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji, (patrz punkt 4.5).

#### 4.4.6 Badania lekarskie

Przed przyjęciem produktu leczniczego Atywia Daily po raz pierwszy lub po przerwie w jego stosowaniu, należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski i rodzinny. Należy przeprowadzić pomiar ciśnienia krwi i badanie lekarskie w kierunku wykluczenia chorób stanowiących przeciwwskazania do stosowania (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Atywia Daily w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, a także na objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Lekarz powinien poinformować pacjentkę, by zapoznała się z treścią ulotki i zastosowała do podanych w niej zaleceń. Częstość wykonywania badań i ich rodzaj ustala lekarz indywidualnie dla każdej pacjentki.

Należy poinformować pacjentkę, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed infekcją wirusem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### **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 Atywia Daily. Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

#### Postępowanie

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

#### Leczenie krótkoterminowe

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

Jeśli leczenie to trwa dłużej, niż koniec przyjmowania tabletek zawierających substancje czynną z bieżącego opakowania doustnego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

#### Leczenie długoterminowe

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

#### Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów):

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

Leki, które wpływają na zwiększenie perystaltyki przewodu pokarmowego, na przykład metoklopramid, mogą zmniejszyć stężenie hormonów płciowych w surowicy, zawartych w produkcie leczniczym Atywia Daily.

#### Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych

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

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

#### Następujące substancje czynne mogą zwiększyć stężenie hormonów płciowych w surowicy, zawartych w produkcie leczniczym Atywia Daily

- Substancje czynne, które hamują sulfonowanie etynyloestradiolu w ścianie przewodu pokarmowego, np. kwas askorbinowy lub paracetamol.
- Atorwastatyna (wzrost AUC etynyloestradiolu o 20%).
- Substancje czynne, które hamują enzymy mikrosomalnych wątroby, takie jak produkty lecznicze przeciwgrzybicze będące pochodnymi imidazolu (np. flukonazol), indynawir i troleandomycyna.

#### Hormony płciowe, zawarte w produkcie leczniczym Atywia Daily mogą mieć wpływ na metabolizm innych substancji czynnych.

- Poprzez hamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby powodując zwiększone stężenia substancji czynnych, takich jak diazepam (oraz innych benzodiazepin), cyklosporyna, teofilina i glikokortykosteroidy.
- Poprzez indukcję glukuronidacji w wątrobie, w wyniku czego następuje obniżenie poziomu w surowicy substancji czynnych, takich jak: klofibrat, paracetamol, morfina, lorazepam (a także niektóre inne benzodiazepiny), lamotrygina.

Na podstawie badań *in vitro*, hamowanie enzymów cytochromu P-450 przez dienogest jest mało prawdopodobne w dawkach terapeutycznych.

Może być konieczność zwiększenia dawek insuliny lub doustnych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych w wyniku wpływu produktu leczniczego na tolerancję glukozy.

#### 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 rybawiryną 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).

Dlatego, kobiety stosujące produkt leczniczy Atywia Daily muszą, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych, zmienić metodę stosowanej antykoncepcji na alternatywną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Ponowne stosowanie produktu leczniczego Atywia Daily można rozpocząć po 2 tygodniach od zakończeniu leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

#### Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie hormonalnych produktów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

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

### Ciąża

Produktu leczniczego Atywia Daily nie należy przyjmować w czasie ciąży.

Ciąża musi być wykluczona przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego należy go natychmiast odstawić.

Badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę. Znaczna większość najnowszych badań epidemiologicznych nie wskazuje także na działanie teratogenne, gdy środki te były w sposób niezamierzony stosowane we wczesnym okresie ciąży.

Nie prowadzono takich badań dla produktu leczniczego Atywia Daily.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Atywia Daily podczas ciąży są ograniczone i nie wystarczające do wyciągnięcia wniosków dotyczących negatywnego wpływu produktu leczniczego na ciążę oraz stan zdrowia płodu i noworodka. Do chwili obecnej nie ma wystarczających danych epidemiologicznych.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono występowanie działań niepożądanych w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych spowodowanych aktywnością hormonalną substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi. Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Atywia Daily po urodzeniu dziecka należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie należy stosować produktu leczniczego Atywia Daily w czasie karmienia piersią, gdyż może to powodować zmniejszenie laktacji, a niewielkie ilości substancji czynnych mogą przenikać do mleka matki. Zalecane jest stosowanie nie hormonalnych metod antykoncepcji podczas karmienia piersią.

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

Produkt leczniczy Atywia Daily nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ciężkie działania niepożądane występujące po stosowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych - patrz punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Atywia Daily w doustnej antykoncepcji oraz leczeniu średnio nasilonych postaci trądziku u kobiet, zgłaszanych w badaniach klinicznych (N = 4942), podsumowano w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość „nieznana” (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie pochwy i (lub) stromu i pochwy, kandydoza pochwy lub inne	Zapalenie jajników i jajowodów, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zapalenie sutka,	

		zakażenia grzybicze sromu i pochwy	zapalenie szyjki macicy, zakażenia grzybicze, kandydozy, opryszczka jamy ustnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, infekcja wirusowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Mięśniak gładki macicy, tłuszczak piersi,	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Nasilenie objawów wrodzonego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia endokrynologiczne			Wirylizacja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększony apetyt	Anoreksja	
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju	Depresja, zaburzenia psychiczne, bezsenność, zaburzenia snu, agresja	Zmiany nastroju, zmniejszenie libido, zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, migrena	Udar mózgu, zaburzenia krążenia mózgowego, dystonia	
Zaburzenia oka			Suche oko, podrażnienie oczu, oscylopsja, zaburzenia widzenia	Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			Nagła utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca			Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tachykardia <sup>1</sup>	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, niedociśnienie	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica i (lub) zator tętnicy	



			płucnej, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie rozkurczowe, ortostatyczne zaburzenia krążenia, uderzenia gorąca, żylaki, zaburzenia żył, ból żył,	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma, hiperwentylacja	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha <sup>2</sup> , nudności, wymioty, biegunka	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, łysienie, wysypka <sup>3</sup> , świąd <sup>4</sup>	Alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry i (lub) neurodermit, wyprysk, łuszczyca, nadmierne pocenie się, ostuda, zaburzenia pigmentacji i (lub) przebarwienia, łojotok, łupież, hirsutyzm, zaburzenia skóry, reakcje skórne, objaw "skórki pomarańczowej", naczyniak gwiaździsty	Pokrzywka, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból pleców, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bóle mięśni, ból kończyn,	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi <sup>5</sup>	Nieprawidłowe krwawienie z odstawienia <sup>6</sup> , krwawienie śródcykliczne, powiększenie piersi <sup>8</sup> , obrzęk piersi, bolesne miesiączkowanie, upławy, torbiel jajnika, ból w miednicy	Dysplazja szyjki macicy, torbiele przydatków macicy, ból przydatków macicy, torbiel piersi, torbiele fibroidalne piersi, dyspareunia, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania	Wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie <sup>9</sup>	Ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, choroby grypopodobne, zapalenie, gorączka, drażliwość	Zatrzymanie płynów

Badania diagnostyczne		Zmiana masy ciała <sup>10</sup>	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, hipercholesterolemia	
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne			Ujawnienie obecności dodatkowej piersi	

<sup>1</sup> w tym zwiększona częstość pracy serca

<sup>2</sup> w tym bóle w górnej i dolnej części brzucha, dyskomfort i (lub) wzdęcie

<sup>3</sup> w tym wysypka plamista

<sup>4</sup> w tym świąd uogólniony

<sup>5</sup> w tym dyskomfort i tkliwość piersi

<sup>6</sup> w tym menorrhagia, hypomenorrhoea, oligomenorrhoea i brak miesiączki

<sup>7</sup> w tym krwawienie z pochwy, krwawienie i krwotok maciczny

<sup>8</sup> w tym przekrwienie i obrzmienie piersi

<sup>9</sup> w tym astenia i złe samopoczucie

<sup>10</sup> w tym zwiększenie, zmniejszenie i wahania masy ciała

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Nie wymieniono synonimów lub stanów pokrewnych, jednakże należy również wziąć je pod uwagę.

Najcięższe działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zostały wymienione w punkcie 4.4:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic
- incydenty mózgowo-naczyniowe
- nadciśnienie tętnicze
- hipertriglicerydemia
- zmiany w tolerancji glukozy lub wpływ na insulinooporność
- guzy wątroby łagodne i złośliwe
- zaburzenia funkcji wątroby
- ostuda
- wystąpienie lub pogorszenie objawów, których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest ustalony: żółtaczką i (lub) świąd związane z cholestazą, kamica pęcherzyka żółciowego, porfiria, tocień rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otoskleroza związana z utratą słuchu, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, rak szyjki macicy. Liczba przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do ca<sup>3</sup>kowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy raka piersi ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany. Dodatkowe informacje zostały wymienione w punktach 4.3 oraz 4.4.

#### *Interakcje*

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi złożonymi środkami antykoncepcyjnymi (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**

Objawami przedawkowania mogą być nudności i wymioty, a u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z dróg rodnych. Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestagen i estrogeny, produkty złożone o stałej dawce

kod ATC: G03FA15

Produkt leczniczy Atywia Daily jest skutecznym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym do stosowania doustnego o działaniu antyandrogennym, zawierającym etynyloestradiol i dienogest jako gestagen. Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Atywia Daily oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy. Działanie antyandrogenne połączenia etynyloestradiolu i dienogestu oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to obniżenie stężenia androgenów w surowicy. Produkt leczniczy Atywia Daily wykazuje istotną poprawę w zakresie objawów od łagodnego do umiarkowanego trądziku, jak również wykazuje korzystny wpływ zmniejszając łojotok.

*Etynyloestradiol*

Etynyloestradiol jest silnie działającym syntetycznym estrogenem, stosowanym doustnie. Tak jak naturalnie występujący w organizmie estradiol, etynyloestradiol wykazuje działanie proliferacyjne na nabłonek żeńskich narządów płciowych. Zwiększa produkcję śluzu przez szyjkę macicy, co zmniejsza jego lepkość i zwiększa włóknistość. Stymuluje rozrost przewodów mlekowych i hamuje laktację. Etynyloestradiol powoduje zewnątrzkomórkową retencję płynów. Wpływa również na metabolizm lipidów, węglowodanów, hemostazy, układu renina-angiotensyna-aldosteron i białek wiążących w surowicy.

*Dienogest*

Dienogest jest pochodną 19-nortestosteronu, która w porównaniu do innych syntetycznych gestagenów, w badaniach *in vitro* wykazuje 10 do 30 razy słabsze powinowactwo do receptora progesteronowego. W badaniach *in vivo* prowadzonych na zwierzętach wykazuje działanie antyandrogenne wynoszące około jednej trzeciej aktywności octanu cyproteronu oraz silne działanie progestagenne. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykoidowej lub glikokortykoidowej aktywności *in vivo*.

Dawkę dienogestu hamującą owulację oszacowano na 1 mg na dobę.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

- Etynyloestradiol

*Wchłanianie*

Etynyloestradiol podany doustnie szybko i całkowicie się wchłania. Maksymalne stężenie w surowicy krwi wynosi około 67 pg/ml i występuje w ciągu 1,5 do 4 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Atywia Daily. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia); jego średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 44%.

### *Dystrybucja*

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), lecz niespecyficznie związany z albuminami osocza i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w surowicy. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi około 2,8 do 8,6 l/kg mc.

### *Biotransformacja*

Etynyloestradiol ulega przedukładowemu sprzężeniu w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Metabolizowany jest głównie w wyniku aromatycznej hydroksylacji. Powstałe metylowane i hydroksylowane metabolity występują w postaci wolnej i sprzężonej (glukuroniany i siarczany). Etynyloestradiol trafia do krążenia wrotnego.

### *Wydalenie*

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin.

Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów. Nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Stosunek metabolitów etynyloestradiolu wydalanych z moczem do wydalanych z żółcią wynosi 4:6.

- Dienogest

### *Wchłanianie*

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu produktu leczniczego Atywia Daily maksymalne stężenie dienogestu w surowicy krwi występuje po około 2,5 godzinach i wynosi 51 ng/ml. Dostępność biologiczna dienogestu podanego z etynyloestradiolem wynosi około 96%.

### *Dystrybucja*

Dienogest wiąże się z albuminami surowicy krwi, a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG). Około 10% całkowitej ilości dienogestu w surowicy krwi występuje w postaci niezwiązanego steroidu, a 90% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Objętość dystrybucji dienogestu wynosi 37 do 45 l.

### *Biotransformacja*

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji i sprzężania, powstające metabolity są przeważnie nieaktywne. Metabolity są bardzo szybko usuwane z osocza, dlatego więc w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych istotnych metabolitów poza niezmienionym dienogestem. Całkowity klirens (Cl/F) po jednorazowym podaniu wynosi 3,6 l/h.

### *Wydalenie*

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu wydalana jest w postaci niezmienionej z moczem. Po doustnym podaniu dienogestu w dawce 0,1 mg/kg mc. współczynnik wydalania moczem : żółć wynosi 3.2. 86% stosowanej dawki jest wydalane w ciągu 6 dni, z czego większość t.j. 42% jest wydalana w ciągu 24 godzin z moczem.

### *Stan stacjonarny*

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). W czasie przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,5 krotnie i osiąga stan stacjonarny po około 4 dobach.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksyczności etynyloestradolu jest dobrze poznany.

Ze względu na znaczne różnice gatunkowe, wyniki dostępnych badań na zwierzętach z użyciem estrogenów mają ograniczoną wartość dla stosowania u ludzi.

W badaniach na zwierzętach etynyloestradol, podawany w małych dawkach wykazywał działania niepożądane embriotoksyczne, na układ moczowo-płciowy oraz feminizację płodów męskich.

Badania wpływu produktu leczniczego na proces reprodukcji wykazały typowe działanie gestagenne - zwiększenie liczby poronień przed i po implantacji, wydłużenie czasu trwania ciąży i zwiększenie śmiertelności okołourodzeniowej. Duże dawki dienogestu podawane w późnym okresie ciąży i laktacji zmniejszały płodność potomstwa.

Wyniki uzyskane w standardowych przedklinicznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego ryzyka stosowania produktu leczniczego u ludzi, poza ryzykiem omówionym w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego i związanym ze stosowaniem wszystkich doustnych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Białe tabletki powlekane zawierające substancje czynne:

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K-30  
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Zielone tabletki powlekane, nie zawierające substancji czynnej (placebo):

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K-30  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza 2910  
Triacetyna  
Polisorbat 80  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna lak (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### 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.  
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Opakowanie bezpośrednie typu blister, wykonane z folii PVC/PVDC/Aluminium.  
Wielkości opakowań: 28, 3x28, 6x28 i 13x28 tabletek powlekanych.

Blistry mogą być dodatkowo opakowane.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

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

23262

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.01.2021

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

20.10.2022 r.