

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*) i 2,00 mg dienogestu (*Dienogestum*).

Produkt zawiera 54,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana, okrągła, biała.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie ciąży.

Leczenie średnio nasilonych postaci trądziku u kobiet, u których stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest przeciwwskazane i u których odpowiednie leczenie miejscowe okazało się nieskuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Sposób przyjmowania produktu Atywia*

Tabletki należy zażywać codziennie o stałej porze dnia, popijając w razie potrzeby płynem. Przyjmuje się jedną tabletkę produktu na dobę przez kolejnych 21 dni. Przez następnych 7 dni nie przyjmuje się tabletek i w czasie tej przerwy rozpoczyna się krwawienie z odstawienia. Zwykle występuje ono 2. lub 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletki produktu i może trwać jeszcze, gdy przyjmuje się tabletkę z następnego opakowania.

Jeśli pacjentka zacznie stosować produkt Atywia w pierwszym dniu menstruacji, będzie natychmiast chroniona przed ciążą.

*Przyjmowanie produktu Atywia po raz pierwszy*

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

Pierwszą tabletkę produktu należy przyjąć w pierwszym dniu cyklu (w dniu wystąpienia krwawienia miesięczkowego).

- *Jeżeli wcześniej pacjentka przyjmowała inny złożony środek antykoncepcyjny*

Przyjmowanie produktu Atywia należy rozpocząć następnego dnia po 7-dniowej przerwie wynikającej ze schematu stosowania dotychczasowego preparatu lub następnego dnia po przyjęciu ostatniej nieaktywnej tabletki (bez zawartości hormonów) z aktualnego opakowania.

- *Jeżeli wcześniej pacjentka stosowała tylko monoterapię progestogenową (w postaci minitabletki, iniekcji lub implantów)*

Stosowanie produktu Atywia 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 następną

iniekcja, lub w dniu usunięcia implantu.

- *Przyjmowanie produktu po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Pacjentka może natychmiast rozpocząć przyjmowanie produktu Atywia i wówczas nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Przyjmowanie produktu po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Przyjmowanie produktu Atywia należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu. Jeżeli stosowanie produktu rozpocznie się później, to w ciągu pierwszych 7 dni zażywania tabletek należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. U pacjentek, które po porodzie lub po poronieniu odbyły stosunek, przed zastosowaniem produktu należy sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią: patrz punkt 4.6.

#### *Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek*

Jeśli minęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność działania produktu 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 może być zmniejszona. 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 tabletki w 1. tygodniu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Pozostałe zażywa się o stałej porze.

Przez następne 7 dni należy stosować dodatkowe środki antykoncepcyjne, np. prezerwatywy. Jeśli w tygodniu poprzedzającym pominięcie tabletki utrzymywano stosunki seksualne, istnieje możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im bliżej 7-dniowej przerwy w stosowaniu produktu, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- Pominięcia tabletki w 2. tygodniu

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Pozostałe zażywa się o stałej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki produkt przyjmowano prawidłowo, nie trzeba stosować dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli natomiast pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkowe metody zapobiegające ciąży.

- Pominięcia tabletki w 3. tygodniu

Ryzyko zmniejszenia niezawodności działania antykoncepcyjnego jest bardzo duże z powodu zbliżającej się 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli wybierze się jedną z podanych poniżej możliwości, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych pod warunkiem, że w siedmiodniowym okresie poprzedzającym pominięcie tabletki pozostałe przyjmowane były zgodnie z zaleceniem. Jeżeli jednak nie zażywano tabletek w sposób właściwy, należy postępować zgodnie ze wskazówkami zawartymi w punkcie 1. i stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne przez 7 kolejnych dni.

1. Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę jak najszybciej, a następną o zwykłej porze, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Przyjmowanie tabletek z następnego opakowania należy rozpocząć od razu po dokończeniu aktualnego, czyli bez 7-dniowej przerwy między opakowaniami. Krwawienie wystąpi po dokończeniu drugiego opakowania, ale w dniach przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie.

2. Pacjentka może również nie przyjmować już tabletek z aktualnego opakowania, zrobić 7-dniową lub krótszą przerwę (trzeba również wliczyć dzień, w którym pominięto tabletkę) po której należy kontynuować zażywanie tabletek z następnego opakowania.

Jeśli pacjentka zapomniała o zażyciu kilku tabletek i w czasie pierwszej przerwy w ich przyjmowaniu nie wystąpiło spodziewane krwawienie, należy wziąć pod uwagę możliwość ciąży.

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

Jeśli wymioty lub ostra biegunka wystąpiły w ciągu 3 do 4 godzin po zażyciu tabletki, substancje czynne mogą nie wchłonąć się całkowicie. Należy niezwłocznie przyjąć

następną tabletkę produktu. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, wówczas należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać ustalonego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową tabletkę (tabletki) z następnego opakowania.

#### *Postępowanie w przypadku zamiaru opóźnienia lub zmiany terminu wystąpienia krwawienia*

Można opóźnić wystąpienie krwawienia, jeżeli po dokończeniu aktualnego opakowania rozpocznie się przyjmowanie tabletek z następnego, bez 7- dniowej przerwy. Można zażywać tabletki nawet do wyczerpania tego opakowania. W czasie stosowania tabletek z następnego opakowania może pojawić się niewielkie krwawienie lub plamienie. Kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7- dniowej przerwie.

Aby przesunąć termin wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia, niż wynikający ze schematu przyjmowania produktu, należy skrócić następną przerwę w przyjmowaniu tabletek o tyle dni, o ile zamierza się przesunąć termin wystąpienia krwawienia. Im krótsza przerwa w przyjmowaniu tabletek tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Niewielkie krwawienie lub plamienie może wystąpić w czasie stosowania następnego opakowania produktu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować, jeżeli występuje którykolwiek ze stanów opisanych poniżej. Jeżeli któryś z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania tabletek, należy natychmiast przerwać ich przyjmowanie.

- nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu Atywia
- zakrzepica żylna występująca obecnie lub w przeszłości (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- zakrzepica tętnicza występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu) lub występujące w przeszłości lub obecnie dolegliwości, które mogą być pierwszym objawem zakrzepicy (np. dławica piersiowa i przemijające niedokrwienie mózgu),
- poważne lub liczne czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy tętniczej:
  - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi
  - ciężkie nadciśnienie tętnicze
  - ciężka dyslipidemia
  - dziedziczne lub nabyte predyspozycje do występowania zakrzepicy żylnnej lub tętniczej, takie jak np.: oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia, przeciwciała antyfosfolipidowe (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
- palenie tytoniu (patrz punkt 4.4)
- występujące w przeszłości lub obecnie ciężkie choroby wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy
- łagodny lub złośliwy guz wątroby stwierdzony obecnie lub w wywiadach
- rozpoznany lub podejrzewany hormonozależny rak piersi lub narządów rodnych
- krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie
- migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadach
- ciąża lub podejrzenie ciąży.

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

Jeżeli wystąpi którykolwiek z objawów lub czynników ryzyka wymieniony poniżej, należy z każdą pacjentką indywidualnie omówić korzyści i ryzyko związane z przyjmowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, zanim podejmie się decyzję o ich stosowaniu. W razie pogorszenia się, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy podanych poniżej objawów pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem, który zdecyduje czy produkt należy odstawić.

- Zaburzenia krążenia krwi

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa się ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (*Venous thromboembolism* - VTE), np. zakrzepicy żył głębokich, zatoru tętnicy płucnej. Ryzyko to jest większe w pierwszym roku stosowania doustnych

środków antykoncepcyjnych, ale mniejsze niż ryzyko wystąpienia VTE u kobiet w ciąży (które ocenia się na 60 przypadków na 100 000 kobiet ciężarnych). VTE kończy się zgonem w 1-2% przypadków.

U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zakrzepy mogą wystąpić, choć bardzo rzadko, w innych naczyniach krwionośnych, np. wątroby, krezki, nerek lub oka. Nie jest jasne, czy istnieje związek między występowaniem wyżej wymienionych przypadków a stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej mogą być:

- jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, który może promieniować do lewego ramienia,
- nagła duszność,
- nagły kaszel,
- nietypowe, nasilone i przedłużające się bóle głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku,
- podwójne widzenie,
- mowa niewyraźna lub afazja,
- zawroty głowy, omdlenia,
- zapaść z napadem padaczkowym lub bez napadu,
- niedowład lub znaczne drętwienie obejmujące jedną stronę lub część ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- ostry brzuch.

Ryzyko wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet zwiększa się wraz z:

- wiekiem (ryzyko zwiększa się dodatkowo w miarę zwiększania ilości wypalanych papierosów i z wiekiem, zwłaszcza u kobiet powyżej 35 lat)
  - występowaniem choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub w młodym wieku u rodziców.
- Jeżeli występują wrodzone predyspozycje, przed podjęciem decyzji o stosowaniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy poradzić się lekarza.

• długotrwałym unieruchomieniem, operacją, zabiegami chirurgicznymi kończyn dolnych, ciężkimi urazami. W tych sytuacjach zaleca się odstawienie doustnych środków antykoncepcyjnych (przynajmniej 4 tygodnie przed planowaną operacją) i ponowne ich zastosowanie dopiero po upływie 2 tygodni od powrotu do zdrowia. Jeżeli nie przerywa się przyjmowania tabletek, należy rozważyć wprowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego.

- otyłością (indeks masy ciała powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> pc.)
- migreną
- nie ma jednomyślności co do roli, jaką odgrywa obecność żyłaków i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych w występowaniu lub nasilaniu się zakrzepicy żyłnej.

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych zwiększa się wraz z:

- wiekiem,
- dyslipoproteinemią,
- nadciśnieniem tętniczym,
- wadami zastawkowymi serca,
- migotaniem przedsionków
- paleniem papierosów (kobietom w wieku powyżej 35 lat należy zdecydowanie zalecić zaprzestanie palenia, jeżeli decydują się na stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych).

Obecność jednego poważnego lub wielu czynników ryzyka wystąpienia chorób naczyń żylnych lub tętnicznych może być również przeciwwskazaniem do stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy także rozważyć możliwość zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego.

Pacjentkę należy poinformować, że w przypadku wystąpienia objawów, które mogą wskazywać na zakrzepicę powinna skontaktować się z lekarzem. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakrzepicy, należy odstawić hormonalne środki antykoncepcyjne. W czasie leczenia przeciwzakrzepowego należy stosować inne metody antykoncepcji.

Należy wziąć pod uwagę zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Inne schorzenia, które mogą prowadzić do zaburzeń krążenia krwi to, np. cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe stany zapalne jelita grubego

(choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Zwiększenie częstości lub nasilenia bólów migrenowych, występujących podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (objawy schorzeń naczyniowo-mózgowych) mogą być powodem do natychmiastowego odstawienia tych produktów.

- Nowotwory

Badania epidemiologiczne wykazały zwiększenie ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy w czasie długotrwałego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednakże ryzyko to może nie mieć bezpośredniego związku ze stosowaniem tych produktów, lecz wynikać z określonych zachowań seksualnych lub innych czynników, jak np. infekcji wirusem brodawczaka (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych udowodniła, że u kobiet przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne nastąpiło nieznaczne zwiększenie względnego ryzyka (RR=1,24) zachorowania na raka piersi. Ryzyko to stopniowo zanika w ciągu 10 lat po odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych. U kobiet w wieku poniżej 40 lat rak sutka występuje rzadko; liczba przypadków jego występowania wśród kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję obecnie lub w przeszłości, jest mniejsza w porównaniu z całkowitym ryzykiem zapadalności na raka sutka w tej grupie wiekowej. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowych. Obserwowane niewielkie zwiększenie ryzyka występowania raka sutka może być związane z jego wczesnym wykrywaniem, ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub współdziałaniem obu tych czynników. Wśród kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, rak sutka jest częściej wykrywany w jego nie zaawansowanej postaci, niż u kobiet, które nigdy nie stosowały złożonych środków antykoncepcyjnych.

W czasie stosowania środków hormonalnych w rzadkich przypadkach opisywano łagodne lub jeszcze rzadziej złośliwe guzy wątroby, które mogą prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w obrębie nadbrzusza, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej, w różnicowaniu należy wziąć pod uwagę możliwość obecności guza wątroby.

- Inne choroby

U kobiet ze zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi (lub w wywiadach rodzinnych), które stosują doustne antykoncepcyjne środki hormonalne, zwiększa się ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki.

U wielu kobiet przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne stwierdzono nieznaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku klinicznie znaczącego podwyższenia ciśnienia, należy natychmiast odstawić hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie dowiedziono zależności między przyjmowaniem produktów hormonalnych a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Jednakże, jeśli wystąpi utrzymujące się, znaczące klinicznie nadciśnienie nie poddające się leczeniu, należy odstawić hormonalne środki antykoncepcyjne. Po powrocie wartości ciśnienia do normy można kontynuować leczenie produktami hormonalnymi.

W czasie ciąży oraz podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych mogą występować lub nasilać się następujące choroby: żółtaczka i (lub) świąd zależne od zastojów żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, otosklerozę z utratą słuchu (choć nie dowiedziono ich bezspornego związku z przyjmowaniem produktów).

Wystąpienie ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby powoduje konieczność odstawienia doustnych antykoncepcyjnych produktów hormonalnych, do czasu powrotu jej funkcji do normy. W razie powtórnego wystąpienia żółtaczki zastoinowej lub świądu, które po raz pierwszy były obserwowane w czasie ciąży lub w czasie poprzedniego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, należy je również odstawić.

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, lecz brak jest dowodów potwierdzających konieczność zmiany sposobu leczenia kobiet z cukrzycą. Kobiety te powinny znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza, szczególnie w początkowym okresie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych obserwowano nasilenie choroby Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Czasem mogą wystąpić przebarwienia na skórze twarzy, szczególnie u kobiet, u których wystąpiły one w czasie ciąży. Kobiety mające takie predyspozycje, powinny podczas stosowania hormonalnych

środków antykoncepcyjnych, unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

#### Badania lekarskie

Przed przyjęciem produktu Atywia po raz pierwszy lub po przerwie w jego stosowaniu, należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski i rodzinny oraz stwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy przeprowadzić pomiar ciśnienia krwi i badanie lekarskie w kierunku przeciwwskazań (patrz punkt 4.3 i 4.4). Lekarz powinien poinformować pacjentkę, by zapoznała się z treścią ulotki informacyjnej 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.

#### *Zmniejszenie skuteczności działania*

Skuteczność działania doustnych środków antykoncepcyjnych może zmniejszać się w przypadku pominięcia tabletek, wystąpienia wymiotów lub ciężkiej biegunki (patrz punkt 4.2) oraz w czasie jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

#### *Nieprawidłowości cyklu miesięczkowego*

Podczas stosowania wszystkich doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego właściwa ocena przyczyny występowania nieregularnych krwawień możliwa jest dopiero po okresie adaptacyjnym organizmu, trwającym około trzy cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia występują lub utrzymują się po uprzednich regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny nie związane z działaniem hormonów i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne (z wyłączeniem jamy macicy wyłącznie, jeśli to konieczne) w celu rozpoznania nowotworu lub stwierdzenia ciąży.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jeżeli produkt stosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo zajścia w ciążę jest bardzo małe. Jeżeli jednak nie przyjmowano produktu zgodnie z zaleceniami i krwawienie z odstawienia nie wystąpiło raz lub dwukrotnie, wówczas przed dalszym stosowaniem produktu należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Interakcje lekowe, w wyniku których zwiększone jest wydalanie hormonów płciowych, mogą doprowadzić do krwawień międzymiesiączkowych i zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu (patrz punkt 4.5).

Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) nie mogą być przyjmowane podczas stosowania produktu Atywia, ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia substancji czynnych w surowicy krwi i zmniejszenia skuteczności działania środka antykoncepcyjnego (patrz punkt 4.5).

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### **• Interakcje**

Interakcje między doustnymi produktami antykoncepcyjnymi i innymi lekami, mogą powodować krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność środków antykoncepcyjnych. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje:

#### *Metabolizm wątrobowy*

Możliwe są interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne, które mogą zwiększać klirens hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)).

### *Zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego*

Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że pod wpływem stosowania antybiotyków z grupy penicylin i tetracyklin, krążenie jelitowo-wątrobowe estrogenów, a więc również etynyloestradiolu może się zmniejszać.

Kobiety leczone którymkolwiek z wymienionych leków powinny tymczasowo stosować - oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego - mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas przyjmowania leków indukujących enzymy mikrosomalne oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji. Kobiety leczone antybiotykami (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji do 7 dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Jeżeli okres stosowania mechanicznej metody antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania złożonego doustnego preparatu antykoncepcyjnego, następnego opakowanie należy zacząć natychmiast, nie robiąc 7-dniowej przerwy.

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków, których stężenia w osoczu i tkankach mogą się zwiększać (np. cyklosporyny) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Przyjmowanie steroidowych środków 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 fibrylizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Produktu Atywia nie należy przyjmować w czasie ciąży.

Jeśli stwierdzi się ciążę w czasie stosowania produktu, należy go natychmiast odstawić. Badania epidemiologiczne nie wykazały ani zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego, gdy środki te były nieumyślnie stosowane we wczesnym okresie ciąży. Nie prowadzono takich badań dla produktu Atywia.

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

W badaniach na zwierzętach, prowadzonych w czasie ciąży i laktacji, obserwowano występowanie działań niepożądanych produktu (patrz rozdział 5.3). W oparciu o powyższe badania nie można wykluczyć działań niepożądanych związanych z wpływem hormonalnych substancji czynnych. Stosowanie innych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet ciężarnych nie wskazuje na ich działania niepożądane.

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy przyjmować w czasie karmienia piersią, gdyż mogą zmniejszać laktację i zmieniać skład mleka karmiącej matki. Niewielkie ilości steroidów lub ich metabolitów mogą przenikać do mleka matki i wpływać na zdrowie dziecka.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie stwierdzono wpływu produktu Atywia na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Ciężkie działania niepożądane występujące po stosowaniu złożonych hormonalnych środków

antykonceptyjnych - patrz punkt 4.4.

W tabeli zamieszczonej poniżej podano częstość występowania działań niepożądanych, które uznano za prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Atywia. Nie obserwowano działań niepożądanych, których występowanie można by uznać za bardzo częste (u więcej niż 1/10).

	Częstość występowania objawów niepożądanych		
	Często ≥1/100 <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 <1/100	Rzadko ≥1/10 000 <1/1000
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena, zawroty głowy, skurcze w kończynach dolnych, nastroje depresyjne, nerwowość	anoreksja, zmniejszenie popędu płciowego, reakcje agresywne, obojętność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, choroby dotyczące żył	zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica/zatorowość płucna, tachykardia, dolegliwości ze strony serca, krwiak, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, niedokrwistość
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu	zaburzenia/dolegliwości żołądkowe, nudności, wymioty, zwiększony apetyt	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik/trądzikowate zapalenie skóry, wysypka, wyprysk, choroby skóry, ostuda, wypadanie włosów	rumień wielopostaciowy, świąd, nadmierne owłosienie, wirylizm
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi	krwawienia międzymiesiączkowe, miesiączka bezobjawowa, bolesne miesiączkowanie, powiększenie piersi, torbiel jajnika, ból w czasie stosunku płciowego, zapalenie pochwy/zapalenie sromu i pochwy, zmiana wydzieliny pochwowej	skąpe i krótkotrwałe krwawienia z odstawienia, zapalenie sutka, torbiele piersi, wydzielina z brodawki sutkowej, włókniakomięśniak gładki, zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie jajowodu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			zapalenie zatok, astma, zakażenie górnego odcinka dróg oddechowych
Zaburzenia oka		dolegliwości	nieprawidłowe widzenie, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia słuchu
Zaburzenia ogólne		nagłe zaczerwienienie twarzy, zmęczenie/osłabienie, ból pleców, grzybica pochwy lub inne zakażenia grzybicze, zmiana masy ciała, obrzęk kończyn dolnych	reakcje nadwrażliwości, objawy grypopodobne



Objawy ciężkich działań niepożądanych (omówione w punkcie 4.4) obserwowane u pacjentek stosujących doustne hormonalne środki antykoncepcyjne

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń żylnych,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe naczyń tętniczych,
- nadciśnienie tętnicze krwi,
- guzy wątroby,
- wystąpienie lub nasilenie chorób, których związek ze stosowaniem doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie został rozstrzygnięty: choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka zależna od zastoju żółci,
- ostuda.

Wśród kobiet, które przyjmują hormonalne środki antykoncepcyjne rak piersi jest nieznacznie częściej diagnozowany. U kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje sporadycznie; liczba przypadków jego występowania jest mniejsza w porównaniu z całkowitym ryzykiem zapadalności na raka piersi. Związek przyczynowy między występowaniem raka piersi, a stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej nie jest znany. Dodatkowe informacje znajdują się w punktach 4.3 i 4.4.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawami przedawkowania mogą być nudności i wymioty, a u młodych dziewcząt niewielkie krwawienie z dróg rodnych. Leczenie specyficzne nie jest konieczne. W razie konieczności stosuje się leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Progestageny i estrogeny, produkty złożone  
Kod ATC: G03FA15

Produkt Atywia jest złożonym doustnym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i dienogest jako gestagen.  
Działanie antykoncepcyjne produktu Atywia oparte jest na współdziałaniu wielu czynników, z których najważniejsze to zahamowanie owulacji i zmiany wydzieliny szyjki macicy.  
Dienogest jest pochodną 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 przeciwandrogenne wynoszące około jednej trzeciej aktywności octanu cyproteronu oraz silne działanie progestagenne. Dienogest nie wykazuje znamiennej androgennej, mineralokortykoidowej lub glikokortykoidowej aktywności *in vivo*.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

- Etynyloestradiol

##### Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi wynosi około 67 pg/ml i występuje w ciągu 1,5-4,0 godzin. Etynyloestradiol jest metabolizowany podczas wchłaniania oraz w wątrobie (efekt pierwszego przejścia); jego dostępność biologiczna wynosi około 44%.

### Dystrybucja

Etynyloestradiol jest w dużym stopniu (około 98%), lecz nie specyficznym związany z albuminami surowicy krwi i wykazuje wpływ na zwiększenie stężenia globulin wiążących hormony steroidowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Współczynnik objętości dystrybucji dla etynyloestradiolu wynosi około 2,8-8,6 l/kg.

### Metabolizm

Etynyloestradiol ulega 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, siarczany). Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 2,3-7,0 ml/min/kg.

### Wydalenie

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi zmniejsza się w dwóch fazach. Okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Lek jest wydalany w postaci metabolitów. Stosunek metabolitów wydalanych w moczu do wydalanych z żółcią wynosi 4:6 z okresem półtrwania około 1 doby.

### Stężenie w stanie stacjonarym

Stężenie w stanie stacjonarym występuje w drugiej połowie cyklu i jest około dwukrotnie większe w porównaniu z dawką pojedynczą.

- Dienogest

### Wchłanianie

Dienogest podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu produktu maksymalne stężenie leku 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 a nie wiąże się z globulinami wiążącymi hormony steroidowe (SHBG) i globulinami wiążącymi kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Około 10% całkowitego stężenia leku w surowicy krwi występuje w postaci wolnej, a 90% leku wiąże się nie specyficznym z albuminami surowicy krwi. Współczynnik objętości dystrybucji dienogestu wynosi 37-45 l/kg.

### Metabolizm

Dienogest metabolizowany jest głównie w reakcjach hydroksylacji i sprzęgania. Powstające metabolity są przeważnie nie aktywne i bardzo szybko usuwane z osocza; w ludzkim osoczu nie stwierdzono obecności żadnych istotnych metabolitów poza niezmiennym dienogestem. Całkowity klirens metaboliczny po jednorazowym podaniu produktu Atywia wynosi 3,6 l/h.

### Wydalenie

Stężenie dienogestu w surowicy krwi zmniejsza się z okresem półtrwania wynoszącym około 8,5 do 10,8 godzin. Tylko niewielka ilość dienogestu wydalana się w moczu w nie zmienionej postaci. Po doustnym podaniu dienogestu w dawce 0,1 mg/kg mc. współczynnik wydalania mocz : żółć wynosi 3:1.

### Stężenie w stanie stacjonarym

Na farmakokinetykę dienogestu nie wpływa stężenie SHBG. W czasie przyjmowania leku raz na dobę jego stężenie w surowicy krwi zwiększa się około 1,5 raza i osiąga stan stacjonarny po około 4 dobach.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach ograniczono się do oceny wpływu etynyloestradiolu i dienogestu, związanego z ich farmakologicznym działaniem.

Badania wpływu produktu 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.

Etinyloestradiol, estrogen najczęściej stosowany w doustnych środkach antykoncepcyjnych, podawany w dużych dawkach wykazywał działania embriotoksyczne i niepożądane na układ moczowo-płciowy.

Wyniki uzyskane w standardowych przedklinicznych badaniach toksyczności przewlekłej, toksycznego wpływu na geny i powstawanie nowotworów nie wykazały szczególnego ryzyka stosowania produktu u ludzi, poza ryzykiem omówionym w innych punktach charakterystyki produktu i ogólnie związanym ze stosowaniem doustnych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K30  
Talk

#### Otoczka

Kroskarmeloza sodowa  
Glukoza  
Maltodekstryna  
Sodu cytrynian dwuwodny  
Fosfatydylocholina sojowa

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Opakowanie bezpośrednie typu blister, wykonane z folii Aluminium/PVC/PVDC, zawiera 21 tabletek powlekanych.

Tekturowe pudełko zawiera 1, 3 lub 6 blistrów po 21 tabletek powlekanych.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

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

TEMAPHARM Sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 81  
02-091 Warszawa

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

17042

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

22.06.2010

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

21.06.2011