

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ebelya 150 mikrogramov/30 mikrogramov obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 150 mikrogramov levonorgestrela in 30 mikrogramov etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 32,6 mg laktoze monohidrata.

Ena obložena tableta vsebuje 19,4 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Rumene, svetleče, okrogle bikonveksne obložene tablete. Tablete imajo premer 5,7 mm in debelino 3,8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Ebelya

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Eno tableto na dan je treba jemati neprekinjeno 21 dni zapored. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati po 7-dnevnem obdobju brez tablet; v tem obdobju se ponavadi pojavi odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi drugi ali tretji dan po zadnji tableti in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

Kako začeti jemanje zdravila Ebelya

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (t. j. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet, vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)

Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Ebelya na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilne učinkovine) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva oziroma najkasneje prvi dan po običajnemu obdobju brez tablet ali uporabi tablet s placebom predhodnega ciklusa. Če je uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Ebelya jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov vaginalni obroček ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega dostavnega sistema (IUS – *intrauterine system*), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Ebelya katerikoli dan (z vsadka ali intrauterinega dostavnega sistema na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne takoj z jemanjem. Dodatna kontracepcija v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem na 21. dan do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne z jemanjem pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom kombinirane peroralne kontracepcije izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru, ko je ženska pozabila vzeti tablete

Če ženska vzame katero koli tableto **manj kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katerokoli tableto **več kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. jemanja tablet se ne sme prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi svetovati naslednje:

- 1. teden (1-7 dan)

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Čim več tablet je pozabila vzeti in čim bližje so rednemu obdobju brez tablet, tem večje je tveganje za zanositev.

- 2. teden (8-14 dan)

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo pozabljeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Vendar ji je treba v primeru, če je pozabila vzeti več kot eno tableto, svetovati, da v naslednjih sedmih dneh uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

- 3. teden (15-21 dan)

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje 7-dnevno obdobje brez jemanja tablet. Vendar je s prilagoditvijo jemanja tablet mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo pozabljeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od naštetih možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno tableto takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota mora začeti takoj, ko je načeti omot porabljen, to pomeni, da med pretisnima omotoma ne sme biti obdobja brez tablet. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve preden porabi vse tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko še jemlje tablete.
2. Ženski se lahko svetuje, da preneha z jemanjem tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima do 7-dnevno (vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete) obdobje brez tablet, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v prvem rednem obdobju brez tablet ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanje ali driska) je absorpcija lahko nepopolna, zato je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju tablete, je potrebno čimprej vzeti novo (nadomestno) tableto. Novo tableto je treba zaužiti, če je to mogoče, v roku 12 ur od običajnega časa jemanja tablet. Če je preteklo več kot 12 ur, je treba upoštevati nasvete glede pozabljenih tablet, kot je navedeno v poglavju 4.2 "Ravnanje v primeru, ko je ženska pozabila vzeti tablete". Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako prestaviti ali odložiti mesečno krvavitev

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Ebelya, t.j. brez obdobja brez tablet. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar le dokler ni vzela vseh tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Ebelya naj nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez tablet.

Če želi ženska premakniti začetek mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje brez tablet za toliko dni, kot želi. Kolikor krajše je obdobje brez tablet, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitev ali krvavi madeži pojavili med jemanjem drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

Posebna populacija

Otroci

Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri otrocih.

Na voljo je malo podatkov za uporabo pri ženskah, mlajših od 16 let.

Bolniki z okvaro ledvic

Uporaba zdravila Ebelya pri ženskah z okvaro ledvic ni raziskana.

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Ebelya pri ženskah z okvaro jeter ni raziskana. Uporaba zdravila je pri ženskah z akutno boleznijo ali rakom jeter kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih, ki so navedena spodaj. Če se katero od teh stanj prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem zdravila takoj prenehati.

- venska tromboza, obstoječa ali v anamnezi (globoka venska tromboza ali pljučna embolija);
- arterijska tromboza, obstoječa ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromalna stanja (npr. angina pectoris in tranzitorna ishemična ataka);
- cerebrovaskularna bolezen, obstoječa ali v anamnezi;
- prisotnost resnega dejavnika ali več dejavnikov tveganja za pojav arterijske tromboze:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija;
- dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko ali arterijsko trombozo, kot je odpornost za aktivirani protein C, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
- pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, če je povezan s hudo hipertrigliceridemijo;
- prisotnost hude jetrne bolezni ali huda jetrna bolezen v anamnezi, če se kazalci jetrnega delovanja še niso normalizirali (tudi pri Dubin-Johnsonovem sindromu in Rotorjevem sindromu);
- prisotnost tumorjev v jetrih ali v anamnezi (benignih ali malignih);
- znane maligne bolezni, povzročene s steroidnimi spolnimi hormoni, ali sum na take bolezni (npr. spolnih organov ali dojk);
- nediagnosticirane krvavitve iz nožnice;
- migrena z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi;
- znana ali domnevna nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V prisotnosti katerega koli izmed spodaj navedenih stanj/dejavnikov tveganja je treba za vsako posameznico pretehtati koristi uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva v primerjavi z možnimi tveganji in se o tem z njo pogovoriti, preden se odloči, da bo začela z jemanjem. V primeru poslabšanja, ponovnega izbruha ali prvega pojava katerega koli izmed teh stanj ali dejavnikov tveganja se mora ženska posvetovati s svojim zdravnikom. Zdravnik se mora nato odločiti, ali je treba z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva prenehati.

Motnje krvnega obtoka

Z uporabo katerega koli kombiniranega peroralnega kontraceptiva je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. Povečano tveganje za pojav VTE je največje v prvem letu, ko ženska začne z uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Epidemiološke študije so pokazale, da se pojavnost VTE pri ženskah brez znanih dejavnikov tveganja za VTE, ki uporabljajo nizek odmerek estrogena (kombiniran peroralni kontraceptiv z < 50 µg etinilestradiola) giblje v območju od približno 20 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel) do 40 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki

vsebujejo dezogestrel/gestoden). Za primerjavo, pri ženskah, ki peroralnih kontraceptivov ne uporabljajo, se ta ocena giblje v območju od 5 do 10 primerov na 100.000 žensk-let in 60 primerov na 100.000 nosečnic. VTE je v 1-2 % primerov smrtna.

Epidemiološke študije so povezale uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov tudi s povečanim tveganjem za pojav arterijske (miokardnega infarkta, tranzitorne ishemične atake) tromboembolije.

Izjemno redko so pri uporabnicah kontracepcijskih tablet poročali o pojavu tromboze v drugih krvnih žilah npr. v jetih, mezenteriju, ledvicah, cerebralnih venah in arterijah ali venah in arterijah v mrežnici. O povezanosti pojavljanja teh dogodkov z uporabo hormonskih kontraceptivov ni enotnega mnenja.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih/tromboemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnega zapleta lahko vključujejo:

- neobičajne bolečine v eni nogi in/ali otekanje ene noge;
- nenadno hudo bolečino v prsnem košu, ki se ali pa ne širi v levo roko;
- nenadno zasoplost;
- nenaden pojav kašlja;
- kakršenkoli nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol;
- nenadno delna ali popolna izguba vida;
- diplopio;
- nerazločno govorjenje ali afazijo;
- vrtoglavico;
- kolaps z žariščnim napadom ali brez njega;
- šibkost ali zelo izrazito odrevenelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa;
- motorične motnje;
- 'akutni' abdomen.

Tveganje za pojav venskega tromboemboličnega zapleta pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov se povečuje s/z:

- starostjo;
- potrditvijo prisotnosti te težave v družinski anamnezi (venska tromboembolija, ki se je kadarkoli pojavila pri sestri ali bratu ali enem od staršev v relativno zgodnji starosti). V primeru suma na prirojeno nagnjenost je treba žensko pred odločitvijo o uporabi kateregakoli kombiniranega peroralnega kontraceptiva po nasvet napotiti k specialistu;
- dolgotrajno imobilizacijo, obsežnim kirurškim posegom, kakršnimkoli kirurškim posegom na nogah ali z obsežno poškodbo. V teh primerih je priporočljivo prenehati z jemanjem tablet (v primeru načrtovanega kirurškega posega najmanj štiri tedne prej), s ponovnim jemanjem pa se ne sme začeti prej kot dva tedna po popolnem okrevanju. Če uporaba tablet ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
- debelostjo (indeks telesne mase večji od 30 kg/m²);
- o možni vlogi krčnih žil in površinskega tromboflebitisa pri začetku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Tveganje za pojav arterijskih tromboemboličnih zapletov ali za pojav cerebrovaskularnega dogodka pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, se povečuje s/z:

- starostjo;
- kajenjem (ženskam, starejšim od 35 let, je treba izrecno svetovati naj ne kadajo, če želijo uporabljati kombinirane peroralne kontraceptive);
- dislipoproteinemijo;
- hipertenzijo;
- migreno;
- debelostjo (indeks telesne mase večji od 30 kg/m²);
- prisotnostjo venske tromboembolije, ki se je kadarkoli pojavila pri sestri ali bratu ali enem od staršev v relativno zgodnji starosti v družinski anamnezi. V primeru suma na prirojeno nagnjenost je treba

žensko pred odločitvijo o uporabi katerega koli kombiniranega peroralnega kontraceptiva po nasvetu napotiti k specialistu;

- boleznijo srčnih zaklopk,
- atrijsko in srčno fibrilacijo.

Prisotnost enega resnega dejavnika tveganja ali več dejavnikov tveganja za pojav venske ali arterijske bolezni lahko predstavlja kontraindikacijo. Treba je razmisliti o možnosti antikoagulantne terapije.

Uporabnice kombiniranih peroralnih kontraceptivov je treba opozoriti, da se posvetujejo s svojim zdravnikom v primeru možnih simptomov tromboze. V primeru suma ali potrjene tromboze, je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti. Začeti je treba s primerno alternativno kontracepcijo zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

V obdobju prvih šest tednov po porodu je treba upoštevati povečano tveganje za pojav tromboze (za informacije glede "Nosečnosti in dojenja" glejte poglavje 4.6).

Druge zdravstvene težave, ki so jih povezali z neželenimi dogodki na ožilju, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna bolezen črevesa (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in anemija srpastih celic.

Povečanje pogostnosti pojavljanja ali stopnje izraženosti migrene med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov (ki je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka) je lahko vzrok za takojšnje prenehanje uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Tumorji

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za pojav raka materničnega vratu pri dolgotrajnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov (> 5 let), vendar pa je še vedno prisotna polemika glede obsega, v katerem je to ugotovitev mogoče pripisati mešanemu vplivu spolnega vedenja in drugim dejavnikom, kot je na primer humani papiloma virus (HPV).

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala, da je prisotno rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za diagnosticiranje raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive. Med potekom 10-letnega obdobja po prenehanju uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekomerno tveganje postopoma izginja. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je prekomerno število primerov diagnoz raka dojke pri trenutnih in novih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov majhno glede na celokupno tveganje za pojav raka dojke. Te študije ne podajajo dokazov za vzročno povezanost. Opažen vzorec povečanega tveganja je lahko posledica predhodne diagnoze raka dojke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, bioloških vplivov kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ali kombinacije obeh dejavnikov. Rakave bolezni dojke, diagnosticirane pri ženskah, ki so kadarkoli uporabljale ta zdravila, se običajno nahajajo v klinično manj napredovalem stanju kot rakave bolezni, diagnosticirane pri ženskah, ki teh zdravil niso nikoli uporabljale.

Z uporabo višjih odmerkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 µg etinilestradiola) se tveganje raka endometrija in jajčnikov zmanjša. Ali to velja tudi za nižje odmerke kombiniranih peroralnih kontraceptivov pa je treba še potrditi.

Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali s hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi je med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov tveganje za pojav pankreatitisa lahko povečano.

Čeprav so o majhnih zvišanjih krvnega tlaka poročali pri mnogih ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, pa so klinično pomembna zvišanja redka. Takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov je upravičeno samo v teh redkih primerih. V primeru, da se med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov pri že obstoječi hipertenziji stalno zvišane vrednosti krvnega tlaka ali znatno zvišan krvni tlak ne odzivajo zadovoljivo na antihipertenzivno zdravljenje, je treba

z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Kadar je primerno, se z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko ponovno začne, če je mogoče z antihipertenzivnim zdravljenjem doseči normalne vrednosti krvnega tlaka.

Tako med nosečnostjo kot med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o pojavljanju oziroma poslabšanju naslednjih stanj, vendar pa so dokazi o povezavi z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov neprepričljivi: zlatenica in/ali srbenje v povezavi s holestazo; žolčni kamni; porfirija; sistemski eritematozni lupus; hemolitično-uremični sindrom; Sydenhamova horea; gestacijski herpes; izguba sluha, povezana z otosklerozo.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogени sprožijo pojav ali poslabšanje simptomov angioedema.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah v delovanju jeter bo morda treba prenehati z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se vrednosti testov delovanja jeter ne normalizirajo. Pri ponovitvi holestatske zlatenice in/ali s holestazo povezanega srbenja, do katerih je prišlo med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, je treba z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati.

Čprav kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na periferno odpornost na insulin in na toleranco za glukozo, ni nobenega dokaza za potrebo po spreminjanju načina zdravljenja pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki jemljejo majhne odmerke kombiniranih peroralnih kontraceptivov (ki vsebujejo < 0,05 mg etinilestradiola). Kljub temu pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati, še posebno v začetnem obdobju jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o poslabšanju endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznem kolitisu.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled/posvetovanje

Pred začetkom jemanja ali pri ponovnem začetku jemanja zdravila Ebelya, je treba pridobiti popolno zdravstveno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo), nosečnost pa je treba izključiti. Treba je izmeriti krvni tlak in opraviti fizični pregled, pri čemer naj vodilo predstavljajo kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4). Ženski je treba naročiti tudi, naj skrbno prebere navodilo za uporabo zdravila in se drži danih nasvetov. Pogostnost izvajanja in narava pregledov mora temeljiti na uveljavljenih smernicah v praksi, prilagojeni pa morajo biti posamezni ženski.

Ženskam je treba pojasniti, da peroralni kontraceptivi ne ščitijo pred okužbami s HIV (AIDS) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša, npr. v primeru, ko ženska pozabi vzeti tablete (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, po približno treh ciklikih.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba pretehtati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju brez tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala kombinirane peroralne kontraceptive redno, v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni jemala v skladu s temi navodili, ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost.

Previdnostni ukrepi za uporabo

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo ali fruktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila (glejte poglavje 2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba poznati navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Ebelya

Medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in drugih zdravil lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcije. V literaturi so bila opisana naslednja medsebojna delovanja.

Jetrna presnova

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (npr. s fenitoinom, barbiturati, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom, bosentanom in zdravili za HIV (e.g. ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi z oksarbazepinom, topiramatom, felbamatom, grizeofulvinom in z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*hypericum perforatum*). Največja encimska indukcija se ponavadi pokaže v približno 10 dneh, vendar lahko vztraja še 4 tedne po prenehanju terapije z zdravilom.

Vpliv na enterohepatični krvni obtok

Poročali so tudi o kontracepcijski neučinkovitosti pri sočasni uporabi z antibiotiki, kot sta penicilin in tetraciklini. Mehanizem tega učinka ni pojasnjen.

Ukrepanje

Ženske, ki se kratkotrajno zdravijo s katerim od zgoraj omenjenih skupin zdravil ali posamezno zdravilno učinkovino (zdravilo, ki inducira jetrne encime) razen rifampicina, naj bi poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljale še pregradno kontracepcijsko metodo, t.j. med sočasnim jemanjem zdravil in nato še 7 dni po prenehanju jemanja zdravil.

Ženske, ki se zdravijo z rifampicinom, naj bi med jemanjem rifampicina in še 28 dni po prenehanju jemanja, poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljale še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženskam, ki se dolgotrajno zdravijo z zdravilno učinkovino, ki inducira jetrne encime, se priporoča druga zanesljiva, nehormonska kontracepcijska metoda.

Ženske, zdravljene z antibiotiki (razen rifampicina, glejte zgoraj), morajo pregradno kontracepcijsko metodo uporabljati še 7 dni po koncu zdravljenja.

Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, morajo ženske začeti jemati tablete iz novega pretisnega omota brez običajnega obdobja brez tablet.

Vpliv zdravila Ebelya na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo določenih drugih zdravilnih učinkovin. Posledično se lahko koncentracije učinkovin v plazmi in tkivih bodisi povečajo (npr. ciklosporin, diazepam, teofilin in glukokortikoidi) bodisi zmanjšajo (npr. lamotrigin, lorazepam, morfin, paracetamol in klofibrat).

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, plazemskimi koncentracijami beljakovin (prenašalcev), npr. globulinom, ki veže kortikosteroide, in lipidno/lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Ebelya med nosečnostjo ni indicirana.

Če ženska med jemanjem zdravila Ebelya zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem zdravila. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirana peroralna kontraceptiva; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je med nosečnostjo nenamerno jemala kombinirana peroralna kontraceptiva.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Na podlagi teh podatkov pri živalih, neželenih učinkov zaradi hormonskega delovanja aktivnih spojin ni mogoče izključiti. Vendar pa na splošno izkušnje z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov med nosečnostjo niso dale dokazov za dejanske neželene učinke pri ljudeh.

V zvezi z uporabo zdravila Ebelya med nosečnostjo je razpoložljivih zelo malo podatkov, ki bi omogočali sklepe glede negativnih učinkov zdravila Ebelya na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do danes ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljiva, dokler doječa mati otroka popolnoma ne odstavi. V mleko doječih mater se lahko izločijo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ebelya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki ($\geq 1/10$) v povezavi z jemanjem zdravila Ebelya so glavobol (vključno z migreno) in krvavi madeži ali vmesne krvavitve med posameznimi menstruacijami.

Med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol/levonorgestrel, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogostnosti so definirane kot sledi:

zelo pogosti: $\geq 1/10$
 pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
 občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
 redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
 zelo redki: $< 1/10.000$

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	pogosti	občasni	redki	zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni	vaginalna okužba, vključno s kandidozo			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				karcinom jetrnih celic
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	urtikarija, angioedem, huda anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		spremembe apetita (povečanje ali zmanjšanje), zastajanje tekočin	motena toleranca za glukozo	
Psihiatrične motnje	nihanje razpoloženja, vključno z depresijo, zmanjšanje libida, povečanje libida			
Bolezni živčevja	glavobol, živčnost, omotica in vrtoglavica	migrena		
Očesne bolezni	motnje vida		intoleranca za kontaktne leče	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	trebušni krči in napenjanje		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestazna zlatenica	
Bolezni kože in podkožja	akne	izpuščaj, potencialno trajna kloazma (melazma), hirsutizem, alopecija	nodozni eritem	multiformni eritem

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	pogosti	občasni	redki	zelo redki
Žilne bolezni			arterijska embolija venska embolija nevarni krvni strdki v venah ali arterijah (srčni napad, prehodni ishemični napad (TIA - <i>transient ischaemic attack</i>), krvni strdki v jetrih, želodcu/črevesju, ledvicah ali očesu, nevarni krvni strdki (v nogah ali stopalih (globoka venska tromboza – GVT))	
Motnje reprodukcije in dojk	boleče dojke, občutljive dojke, povečanje dojk, izcedek iz dojk, dismenoreja, sprememba jakosti menstrualne krvavitve, bolezni materničnega vratu in izcedek, amenoreja			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine, edem			
Preiskave	sprememba telesne mase (povečanje ali zmanjšanje)	zvišan krvni tlak, nenormalne vrednosti lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo	zmanjšanje ravni folatov v krvi	

Za resne neželene učinke kot so tromboembolične motnje, jetrni tumorji, rak materničnega vratu in rak dojke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov glejte poglavje 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih. Pogostnost teh neželenih učinkov ni mogoče oceniti na podlagi poročil.

- optični nevritis (lahko povzroči delno ali popolno izgubo vida), tromboza žil mrežnice;
- poslabšanje krčnih žil;
- pankreatitis s sočasno hudo hipertrigliceridemijo;
- ishemični kolitis;
- poškodbe jeter (npr. hepatitis, disfunkcija jeter);

- motnje delovanja žolčnika vključno z žolčnimi kamni (kombinirani peroralni kontraceptivi lahko povzročijo motnje delovanja žolčnika ali poslabšajo predhodno obstoječo motnjo žolčnika);
- hemolitični uremični sindrom;
- herpes gestationis;
- otoskleroza;
- poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa;
- poslabšanje porfirije;
- poslabšanje Sydenhamove choree;
- poslabšanje kronične vnetne črevesne bolezni (Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja zdravila Ebelya. Na podlagi splošnih izkušenj s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, so simptomi, ki se lahko pojavijo zaradi prevelikega odmerjanja: navzea, bruhanje in pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila

ATC: G03AA07

Tableta zdravila Ebelya je kombinirani peroralni kontraceptiv in vsebuje etinilestradiol (EE) in levonorgestrel.

Etinilestradiol

Etinilestradiol je peroralni sintetični estrogen. Podobno kot naravni estradiol ima etinilestradiol proliferativni učinek na epitelij ženskih spolnih organov. Stimulira proizvodnjo sluzi materničnega vratu in zmanjša njeno viskoznost. Etinilestradiol spodbuja rast duktusa lactiferi in zavira laktacijo. Etinilestradiol poveča tudi zunajcelično zastajanje tekočine in vpliva na metabolizem lipidov in ogljikovih hidratov, hemostazo, sistem renin-angiotenzin-aldosteron in vezavne beljakovine v serumu.

Levonorgestrel

Levonorgestrel ima progestagenske učinke na spremembo izločanja endometrija. Levonorgestrel zavre izločanje gonadotropinov iz sprednjega režnja hipofize. Poleg tega ima levonorgestrel antiestrogenske in šibke androgene učinke.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel

Absorpcija

Levonorgestrel se po peroralni aplikaciji hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 4 do 6 ng/ml, doseže po približno 2 urah po zaužitju. Biološka uporabnost je skoraj 90 %.

Porazdelitev

Levonorgestrel se veže na serumske albumine in na spolne hormone vezoči globulin (SHBG - sexual hormone bonding globulin). Le 1,1 % celotne koncentracije v serumu je prisotne kot prosti steroid, približno 65 % je specifično vezanega na SHBG in približno 35 % je nespecifično vezanega na albumin. Z etinilestradiolom povzročeno povečanje koncentracije SHBG vpliva na porazdelitev levonorgestrela v različnih beljakovinskih deležih. Vezoča beljakovina povzroči povečanje na SHBG vezanega deleža in zmanjšanje na albumin vezanega deleža. Po enkratnem odmerku je navidezni volumen porazdelitve levonorgestrela 129 l.

Biotransformacija

Levonorgestrel se presnavlja predvsem z redukcijo na $\Delta 4$ -3-okso-skupine in hidroksilacijo na mestih 2 α , 1 β in 16 β ter nato s konjugacijo. Večina presnovkov v krvnem obtoku so sulfati 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrela, medtem ko se v prvi vrsti izloči v obliki glukuronidov. Del nespremenjenega levonorgestrela kroži tudi kot 17 β -sulfat. Presnovni očistek se lahko med posamezniki razlikuje za večkrat in to lahko pojasni nekatere od velikih nihanj, opaženih v koncentracijah levonorgestrela med uporabnicami.

Izločanje

Koncentracija levonorgestrela v serumu se zmanjšuje v dveh fazah. Razpolovni čas zaključne faze izločanja je približno 25 ur. Levonorgestrel in njegovi presnovki se pretežno izločajo z urinom (40 % - 68 %) in približno 16 % - 48 % z blatom.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se po peroralni aplikaciji hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju enkratnega odmerka. Njegova absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda skozi jetra približno 60 %. Sočasno uživanje hrane zmanjša biološko uporabnost etinilestradiola pri približno 25 % preiskovanih oseb, medtem ko pri drugih niso opazili nobenih sprememb.

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah, razpolovni čas zaključne faze razporejanja je približno 24 ur. Etinilestradiol se večinoma, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG v serumu in kortikoid vezočega globulina (CBG – corticoid binding globulin). Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol je podvržen predsistemski konjugaciji v sluznici tankega črevesja kot tudi v jetrih. Etinilestradiol se v glavnem presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

Izločanje

Etinilestradiol se ne izloča v nespremenjeni obliki v pomembnem obsegu. Presnovki etinilestradiola se izločajo z urinom in žolčem v razmerju 4:6. Razpolovni čas zaključne faze izločanja je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa zdravljenja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se poveča približno za faktor 2.0 do 2.3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Profil toksičnosti etinilestradiola in levonorgestrela je dobro znan. Izsledki poskusov na živalih z estrogeni imajo so le omejeno predikativno vrednost za uporabo na ljudeh, zaradi izrazite razlike med vrstami živali. Etinilestradiol je pokazal učinek na zarodek s smrtnim izidom pri poskusnih živalih pri razmeroma majhnem odmerku; opazili so deformacije urogenitalnega trakta in feminizacijo moških zarodkov. Levonorgestrel je pokazal učinek na zarodek s smrtnim izidom pri poskusih na živalih in virilizacijski učinek na ženske zarodke pri velikih odmerkih. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah, miših in kuncih ne kažejo teratogenega učinka. Predklinični podatki za etinilestradiol in levonorgestrel iz običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo nobenega pomembnega tveganja za ljudi, z izjemo tistih, ki so že opisani v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 30
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

saharoza
povidon 90
makrogoli
kalcijev karbonat
smukec
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
85 odstotni glicerol
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijevi pretisni omoti.

Pakiranje velikosti:
21 obloženih tablet
3 x 21 obloženih tablet
6 x 21 obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heaton k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Praga
Česka

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02118/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.03.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.05.2015