

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lisvy 60 mikrogramov/24 ur + 13 mikrogramov/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 11 cm² transdermalni obliž vsebuje 2,10 mg gestodena in 0,55 mg etinilestradiola. Iz enega transdermalnega obliža se sprosti 60 mikrogramov gestodena v 24 urah in 13 mikrogramov etinilestradiola (kar ustreza peroralnemu odmerku 20 mikrogramov) v 24 urah.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Tanek transdermalni obliž matriksnega tipa iz petih plasti.

Okrogel, prozoren obliž, s površino 11 cm². Na lepljivi strani je obliž prekrit z dvodelno, prozorno svetlečo zaščitno plastjo kvadratne oblike.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonska kontracepcija za ženske.

Zdravilo Lisvy je namenjeno ženskam v rodni dobi. Njegovo varnost in učinkovitost so dokazali pri ženskah med 18. in 45. letom starosti.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Lisvy je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Lisvy v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Lisvy se uporablja v 28-dnevnem (4-tedenskem) ciklusu:

Tri zaporedne tedne (21 dni) se enkrat na teden namesti nov obliž, uporabljen obliž pa se odstrani. V četrtem tednu se obliža ne uporabi. Pričakuje se, da bo med tem časom prišlo do krvavitve zaradi odtegnitve obliža.

En teden po tem, ko se odstrani zadnji obliž, se začne nov 4-tedenski cikel z namestitvijo novega obliža (na enak dan v tednu kot prej, 'Dan za menjavo obliža'), neglede na to ali se običajna krvavitev zaradi odtegnitve nadaljuje ali pa se je zaustavila. Glejte 'Nadzor skrajšanega ciklusa' v poglavju 4.4 v primeru, da do običajne krvavitve zaradi odtegnitve ne pride. Za natančno shemo glede tega kdaj obliž namestiti/odstraniti, glejte 'Dan za menjavo obliža' v poglavju 'Kako uporabljati zdravilo Lisvy'.

Kdaj začeti z uporabo zdravila Lisvy

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Obliž je treba namestiti prvi dan naravnega ciklusa ženske (to je prvi dan njene menstrualne krvavitve).

Dovoljeno je začeti v drugem do petem dnevu, vendar pa je v obdobju prvega ciklusa v 7 dneh uporabe prvega obliža treba uporabljati mehansko metodo kontracepcije.

- Prehod z uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih hormonskih kontraceptivov, nožničnega obročka oz. prstana ali drugega transdermalnega obliža)

Obliž je po možnosti treba namestiti na dan po zadnji tableti s kombiniranim peroralnim kontraceptivom (COC - combined oral contraceptive), ki je vsebovala hormone, vendar najpozneje na dan po običajnem COC obdobju brez tablete oziroma brez hormonske tablete.

Pri prehodu z nožničnega prstana ali drugega transdermalnega obliža mora ženska namestiti obliž po možnosti na dan odstranitve zadnjega prstana ali obliža iz paketa za cikel, vendar najpozneje takrat, ko bi bil čas za naslednjo namestitev oz. uporabo obliža.

- Prehod z uporabe le progestagenske zaščite (mini tablete, injekcije, vsadka) ali intrauterinega dostavnega sistema (IUS - intrauterine system), ki sprošča progesteron

Ženska lahko katerikoli dan preide s tablete, ki vsebuje samo progesteron (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, ali s sredstva v obliki injekcij takrat, ko bi bilo treba dati naslednjo injekcijo). V vseh teh primerih je treba ženski svetovati, da v 7 dneh uporabe prvega obliža, dodatno uporablja mehansko metodo kontracepcije.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko z uporabo obližev začne takoj. Pri tem ji ni treba uporabljati dodatnih ukrepov za preprečevanje nosečnosti.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženskam je treba svetovati, da z uporabo obliža začnejo v obdobju od 21. do 28. dne po porodu ali v drugem trimesečju po splavu. Pri poznejšem začetku je treba ženski svetovati, da dodatno uporablja mehansko metodo v obdobju 7 dni uporabe prvega obliža. Če pa je do spolnega odnosa že prišlo, je treba nosečnost izključiti pred dejanskim začetkom uporabe zdravila Lisvy, ali pa mora ženska počakati na svojo prvo menstruacijo.

Za ženske, ki dojijo, glejte poglavje 4.6.

Kako uporabljati zdravilo Lisvy

Zdravilo Lisvy se uporablja v 28-dnevnem (4-tedenskem) ciklusu (1 obliž na teden v obdobju 3 tednov, čemur sledi 7-dnevno obdobje brez obliža). Naenkrat se sme nositi le en obliž. Vsak naslednji cikel se začne takoj po obdobju brez obliža v predhodnem ciklusu, neglede na to ali se običajna krvavitev zaradi odtegnitve nadaljuje ali pa se je ustavila.

- Dan za menjavo obliža

Nov obliž je vedno treba namestiti na isti dan v tednu. Ta dan se imenuje 'Dan za menjavo obliža'. Na primer, če je bil prvi obliž nameščen v nedeljo, je treba vse nadaljnje obliže namestiti v nedeljo. Naenkrat se sme nositi le en obliž.

1. obliž 1. dan: namestitev 1. obliža (za ženske, ki prvič začnejo z uporabo zdravila Lisvy, glejte 'Kdaj začeti z uporabo zdravila Lisvy')

2. obliž 8. dan: odstranitev 1. obliža in takojšnja namestitev 2. obliža

3. obliž 15. dan: odstranitev 2. obliža in takojšnja namestitev 3. obliža

Brez obliža 22. dan: odstranitev 3. obliža (brez obliža od 22. do 28. dne)

Obliž je treba odstraniti na isti dan v tednu ('Dan za menjavo obliža'). Menjavo obliža se lahko izvede kadarkoli na 'Dan za menjavo obliža'. Naknadni ciklusi se začnejo na enak 'Dan za menjavo obliža' po 7-dnevnem obdobju brez obliža (dnevi 22-28).

- Dnevi brez obliža

Od 22. dneva (po odstranitvi 3. obliža) do 28. dneva ('Četrty teden') se obliža ne uporablja.

Obdobje brez obliža med ciklusi odmerjanja v nobenem primeru ne sme biti daljše od 7 dni.

V primeru, da obdobje brez obliža traja več kot sedem dni, OBSTAJA MOŽNOST, DA ŽENSKA NI ZAŠČITENA PRED NOSEČNOSTJO. Ko ženska ugotovi, da je zamudila začetek novega ciklusa, je treba začeti nov cikel z namestitvijo novega obliža, v naslednjih sedmih dneh pa mora uporabljati dodatne metode za preprečevanje nosečnosti kot so kondomi, spermicid ali diafragma. Kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih se tveganje za ovulacijo povečuje z vsakim dodatnim dnevom, ki mine od priporočenega

obdobja brez zdravila.

Če je imela ženska spolni odnos med podaljšanim premorom, v katerem transdermalnega obliža ni uporabljala, je treba upoštevati možnost zanositve.

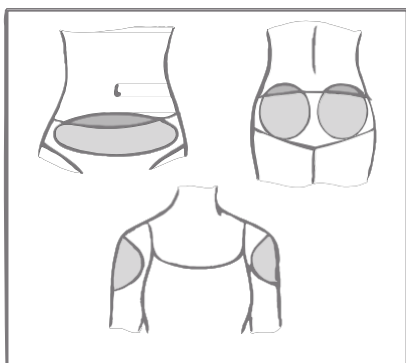
Glejte tudi 'Ravnanje v primeru odlepljenih, izpuščenih, ali nenadomeščenih obližev'.

Način uporabe

Pot uporabe: transdermalna uporaba

Kam namestiti obliž

Obliž se lahko namesti le na eno od naslednjih mest za namestitev (glejte sliko spodaj): trebuh, ritnici, zunanji del nadlakti.



Treba se je izogibati področij, kjer bi zaradi drgnjenja lahko prišlo do odstranitve obliža (npr. pas obleke). Obliž je treba namestiti na čisto, suho, nepoškodovano, zdravo kožo, po možnosti brez dlak. Zdravila Lisvy se ne sme namestiti na kožo, ki je mastna, rdeča, razdražena, porezana ali kako drugače poškodovana.

Obliža ne smemo namestiti na prsi.

Da ne bi vplivali na lepljivost zdravila Lisvy, na predel kože, kjer je nameščen obliž ali bomo v kratkem namestili obliž, ne smemo nanašati ličil, krem, losjonov, pudrov ali drugih izdelkov za lokalno uporabo. Mesta namestitve je treba spreminjati. To je mogoče doseči z uporabo različnih področij na istem mestu uporabe. Na primer, ženska obliž lahko namešča izmenjaje z leve na desno stran trebuha ali zadnjice oziroma z leve na desno nadlaket.

Poleg tega lahko ženska obliž vsak teden namešča na kakšno drugo mesto (na primer en teden na zunanji del nadlakti, naslednji teden na trebuh).

Ženske naj vsak dan preverijo, ali je transdermalni obliž še vedno dobro pritrjen.

Prosimo, da upoštevate naslednje

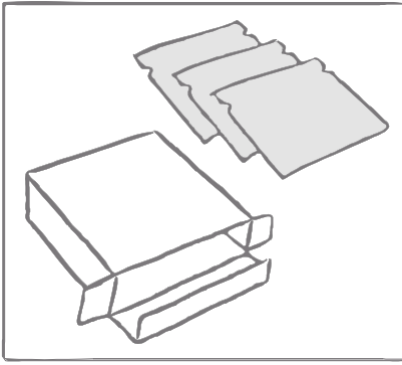
- Hkrati se lahko uporablja le en transdermalni obliž.
- Če je obliž pravilno nameščen, se ženska lahko kopa ali prha kot običajno.
- Prozoren obliž je zaščiten pred UV/sončno svetlobo, zato se ga lahko izpostavlja sončni svetlobi in ni treba, da ostaja pokrit z oblačili.

V primeru draženja kože

Če uporaba obliža privede do neprijetnega draženja na mestu namestitve obliža, je treba obliž odstraniti, nov obliž pa namestiti na drugo mesto. Ta obliž se uporablja do naslednjega načrtovanega 'Dneva za menjavo obliža'.

Kako obliž pripraviti za uporabo

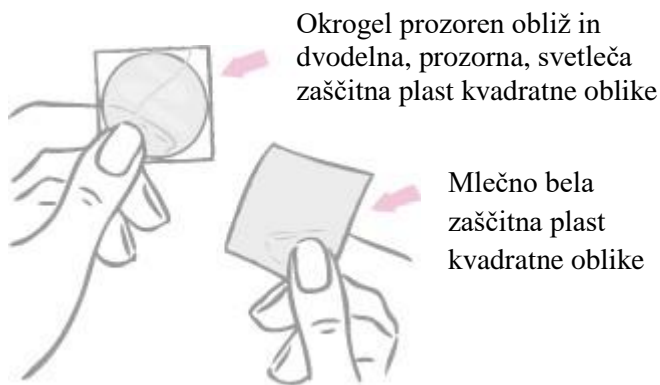
Zdravilo Lisvy se nahaja v škatli, ki vsebuje: knjižico in bodisi 3, 9 ali 18 zaprtih vrečic, od katerih vsaka vsebuje en transdermalni obliž Lisvy.



Obliž je okrogel in prozoren:

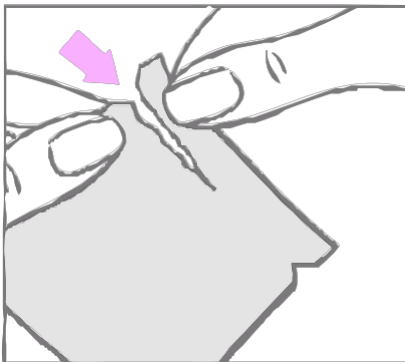
Na lepljivi strani je obliž prekrit z dvodelno, prozorno, svetlečo zaščitno plastjo kvadratne oblike. Ta obloga ščiti lepljivo stran, ki vsebuje aktivne sestavine obliža. Zagotavlja tudi, da bo površina ostala lepljiva do trenutka namestitve.

Na nasprotni strani je obliž prekrit z mlečno belo zaščitno plastjo kvadratne oblike, ki preprečuje, da bi se obliž zataknil v vrečici.



Ženska naj s prsti pretrga vzdolž zgornje strani vrečice. Zareze bodo pomagale usmerjati trganje.

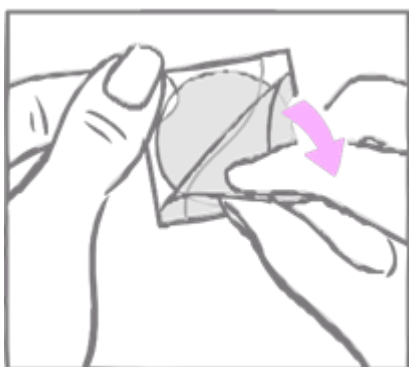
Ženska ne sme uporabljati škarij, niti rezati, poškodovati ali na kakršen koli drug način spremeniti obliža, ker bi to lahko zmanjšalo kontraceptivno delovanje.



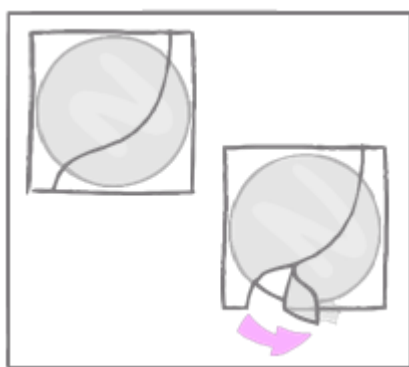
Okrogel kontracepcijski obliž se nahaja med dvodelno, prozorno, svetlečo zaščitno plastjo kvadratne oblike in mlečno belo zaščitno plastjo kvadratne oblike. Pomembno je, da se obliž iz vrečice odstrani skupaj tako s prozorno zaščitno plastjo kot z mlečno belo zaščitno plastjo. Vrečice se ne sme zavreči. Hraniti jo je treba za odstranitev obliža po uporabi.



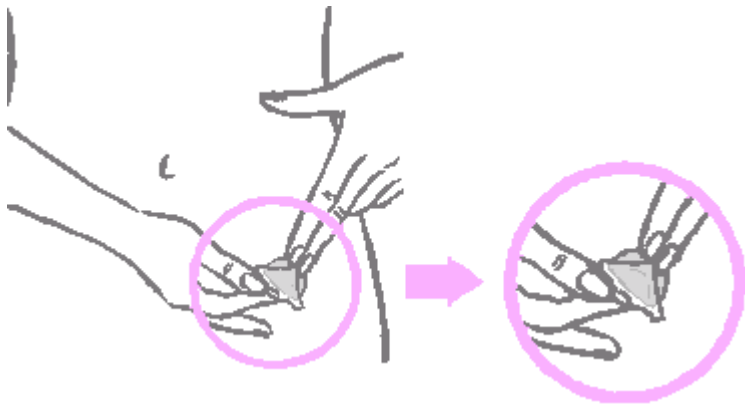
Obliž je treba namestiti takoj po odprtju vrečice, kot sledi:
Najprej ženska odstrani enodelno mlečno belo zaščitno plast kvadratne oblike z zgornje strani obliža.



Po odstranitvi z obliža je treba mlečno belo zaščitno plast kvadratne oblike, ki preprečuje, da bi se obliž zataknil v vrečici, zavreči.
Zatem ženska odstrani polovico dvodelne, prozorne, svetleče zaščitne plasti kvadratne oblike, ki prekriva spodnjo (lepljivo) stran okroglega prozornega obliža. (Lepljiva stran vsebuje zdravilni učinkovini.) Pri tem se mora izogibati dotiku lepljive površine obliža, da se lepljivost ohrani.



Obliž je treba med nameščanjem na predel kože, kjer ga bo ženska nosila, držati ob robu, ki je še vedno prekrit z drugo polovico zaščitne obloge.
Polovico obliža je treba nežno prilepiti na mesto uporabe, drugo polovico zaščitne obloge pa je treba odstraniti.



Ženska naj z dlanjo 30 sekund trdno pritiska na obliž in se prepriča, da so robovi dobro prilepljeni.



Opomba: vrečice se ne sme zavreči, ker bo potrebna za odlaganje oz. odstranitev obliža po uporabi.

Odstranjevanje oz. odlaganje obližev

Glejte poglavje 6.6.

Ravnanje v primeru odlepljenih, izpuščenih, ali nenadomeščenih obližev

V primeru odstopanj pri nameščanju obliža, je treba ravnati na temelju naslednjega pravila:

Da bi prišlo do zadostnega zavrtja osi hipotalamus-hipofiza-jajčniki, kot osnove za uspešno kontracepcijo, mora biti obliž ustrezno nameščen vsaj 7 zaporednih dni.

- Če je obliž deloma ali popolnoma odlepljen:

manj kot en dan (do 24 ur):

Moramo ga ponovno namestiti na isto mesto ali ga takoj zamenjati z novim transdermalnim obližem.

Dodatna kontracepcija ni potrebna. Naslednji transdermalni obliž namestimo na običajen “dan za menjavo obliža”.

več kot en dan (24 ur ali več),

ali če ženska ne ve, kdaj se je transdermalni obliž odlepil:

ŽENSKA MORDA NI ZAŠČITENA PRED NOSEČNOSTJO. Ženska mora trenutni kontracepcijski cikel prekiniti in takoj začeti z novim ciklusom, tako da namesti nov transdermalni obliž. Sedaj ima nov “1. dan” in nov “dan za menjavo obliža”. V prvem tednu novega ciklusa mora uporabljati dodatne metode za preprečevanje nosečnosti kot so kondomi, spermicid, ali diafragma.

Obliža se ne sme ponovno namestiti, če ni več lepljiv, če se je zlepil sam s seboj ali z neko drugo površino, če je nanj prilepljen kakšen drug material, ali če je bil predhodno razrahljan ali je odpadel. Če obliža ni mogoče ponovno prilepiti, je treba nemudoma namestiti nov obliž. Za to, da bi obliž Lisvy ohranili na predvidenem mestu, se ne sme uporabljati dodatnih lepil oziroma obojev.

- Če ženska pozabi zamenjati transdermalni obliž

na začetku kateregakoli ciklusa s transdermalnim obližem (1. teden/1. dan):

ŽENSKA MORDA NI ZAŠČITENA PRED NOSEČNOSTJO. Prvi transdermalni obliž v novem ciklu mora namestiti takoj, ko se spomni. Sedaj ima nov "dan za menjavo obliža" in nov "1. dan". V prvem tednu novega ciklusa mora ženska uporabljati dodatne metode za preprečevanje nosečnosti kot so kondomi, spermicid, ali diafragma.

v sredini ciklusa (2. teden/8. dan ali 3. teden/15. dan):

en ali dva dneva (do 48 ur),

ženska mora takoj namestiti nov transdermalni obliž. Naslednji transdermalni obliž mora namestiti na običajen "dan za menjavo obliža". Uporaba dodatne kontracepcije ni potrebna.

več kot dva dneva (48 ur ali več),

ŽENSKA MORDA NI ZAŠČITENA PRED NOSEČNOSTJO. Trenutni kontracepcijski cikel mora prekiniti in takoj začeti z novim 4-tedenskim ciklusom, tako da namesti nov transdermalni obliž. Sedaj ima nov "1. dan" in nov "dan zamenjave". V prvih 7 dneh novega ciklusa mora ženska sočasno uporabljati še nehormonsko kontracepcijo.

ob koncu ciklusa (4. teden/22. dan):

Če ženska transdermalnega obliža ne odstrani na začetku 4. tedna (22. dan), ga mora odstraniti takoj, ko je to mogoče (najpozneje na 28. dan). Naslednji cikel mora pričeti na običajen "dan zamenjave", tj. na dan, ki sledi 28. dnevu. Uporaba dodatne kontracepcije ni potrebna.

- Posledice, ki spremljajo odlepljene, izpuščene, ali nenadomeščene obliže, in potrebni ukrepi:

Posledice, ki spremljajo odlepljene, izpuščene, ali nenadomeščene obliže, in potrebni ukrepi

<u>Odlepljeni obliži</u> ^a	<u>Časovni okvir</u>	<u>Posledice za zanesljivost kontracepcije</u> ^a	<u>Potreben ukrep</u> ^a
Odlepljen obliž	< 24 ur	Učinkovitost kontracepcije je zagotovljena	- Nemudoma namestite nov obliž - Niso potrebni nobeni dodatni ukrepi za preprečevanje nosečnosti - 'Dan za menjavo obliža' ostaja nespremenjen
	> 24 ur	Učinkovitost kontracepcije je zmanjšana	- Takoj začnite nov 4-tedenski cikel z namestitvijo novega obliža - V naslednjih sedmih dneh uporabite dodatne ukrepe za preprečevanje nosečnosti ^b - Zabeležite nov 'Dan za menjavo obliža'

<u>Obliži niso bili pravočasno zamenjani</u> ^a	<u>Časovni okvir</u>	<u>Posledice za zanesljivost kontracepcije</u> ^a	<u>Potreben ukrep</u> ^a
1. obliž (1. teden, 1. dan) ni bil pravočasno nameščen	Premor (obdobje brez obliža) ^d >7 dni	Učinkovitost kontracepcije je zmanjšana	- Takoj začnite z novim 4-tedenskim ciklusom z namestitvijo novega obliža - V naslednjih sedmih dneh uporabite dodatne ukrepe za preprečevanje nosečnosti ^b - Zabeležite nov 'Dan za menjavo obliža'
1. ali 2. obliž (Teden 1/2 ali 2/3) ni bil pravočasno zamenjan z novim	< 48 ur	Učinkovitost kontracepcije je zagotovljena	- Takoj namestite nov obliž - Niso potrebni dodatni ukrepi za preprečevanje nosečnosti - 'Dan za menjavo obliža' ostaja nespremenjen
	> 48 ur	Učinkovitost kontracepcije je zmanjšana	- Takoj začnite z novim 4-tedenskim ciklusom z namestitvijo novega obliža - V naslednjih sedmih dneh uporabite dodatne ukrepe za preprečevanje nosečnosti ^b - Zabeležite nov 'Dan za menjavo obliža'
3. obliž (Teden 3/4) ni bil pravočasno odstranjen		Učinkovitost kontracepcije je zagotovljena ^c	- Obliž odstranite - Začnite z novim 4-tedenskim ciklusom na svoj običajen 'Dan za menjavo obliža'
^a Se nanaša na vse cikle. ^b Dodaten ukrep za preprečevanje nosečnosti je vsaka dodatna nehormonska metoda kontracepcije z izjemo koledarske metode in temperaturne metode. ^c Pod pogojem, da je bil 3. obliž zamenjan z novim najpozneje na običajen 1. dan ciklusa uporabe novega obliža. ^d Čas, ki je potekel od odstranitve zadnjega obliža iz predhodnega ciklusa.			

Naslednje pakiranje zdravila mora biti predpisano pravočasno, to pomeni pred uporabo zadnjega obliža v pakiranju. S tem preprečimo, da bi ženski zmanjkalo obližev .

Prilagajanje dneva zamenjave

Če želi ženska spremeniti njen 'Dan za menjavo obliža' mora dokončati svoj trenutni ciklus, z odstranitvijo tretjega obliža na ustrezen dan. V tednu brez obliža si lahko izbere zgodnejši 'Dan za menjavo obliža', z namestitvijo novega obliža na želeni dan. V nobenem primeru obdobje brez obliža ne sme trajati več kot 7 zaporednih dni.

Posebne skupine

Spol

Zdravilo Lisvy je indicirano le za uporabo pri ženskah.

Starejše ženske

Ni smiselno. Zdravilo Lisvy ni indicirano po menopavzi.

Indeks telesne mase

Podatki o učinkovitosti kontracepcije pri ženskah z indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ so omejeni.

Okvara ledvic

Zdravila Lisvy niso preučevali pri ženskah z okvaro ledvic. Pri ženskah z okvaro ledvic ni pričakovati povečanega tveganja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Zdravila Lisvy niso preučevali pri ženskah z okvaro jeter. Zdravilo Lisvy je kontraindicirano pri ženskah s hudim obolenjem jeter ali s takim obolenjem v anamnezi, dokler se vrednosti parametrov delovanja jeter ne vrnejo v normalno stanje. Glejte tudi poglavje 4.3.

Etnične razlike

Farmakokinetiko etinilestradiola so preučevali v kombinaciji z drugim progestinom pri belkah, kitajkah in japonkah in niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik. Farmakokinetike zdravila Lisvy niso posebej preučevali pri ženskah iz različnih etničnih skupin. Polimorfni encimi, ki bi v večji meri sodelovali pri presnavljanju gestodena, niso znani. Podatki, ki so na voljo za ženske bele in črne rase ter ženske latinskoameriškega porekla, ne nakazujejo nobenih pomembnih razlik v farmakokinetiki zdravila Lisvy med različnimi rasami/etničnimi skupinami. Zelo malo podatkov je na voljo za azijske ženske.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri mladostnicah, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Uporaba zdravila Lisvy pri otrocih in mladostnicah pred menarho ni primerna.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se pri ženski med uporabo zdravila Lisvy pojavi eno izmed teh stanj, ga mora takoj prenehati uporabljati.

- Prisotnost ali tveganje za vensko trombembolijo (VTE)
 - venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulant) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])
 - znana prirojena ali pridobljena nagnjenost k venski trombemboliji, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
 - znana prirojena ali pridobljena nagnjenost k arterijski trombemboliji, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- Prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci jetrnega delovanja še niso normalizirali
- Prisotnost ali anamneza jetrnih tumorjev (benignih ali malignih)
- Znane ali domnevne maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. na spolnih organih ali dojkah)
- Diagnostično neopredeljena nožnična krvavitev
- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila

Lisvy pogovoriti z žensko. Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Lisvy prekiniti.

- Motnje v krvnem obtoku

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo kateregakoli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za venske tromboembolije (VTE) večje kot pri neuporabi. Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimati ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Ni še znano, kakšno tveganje spremlja uporabo zdravila Lisvy v primerjavi s temi zdravili z manjšim tveganjem. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, ki ne spada med zdravila z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi (CHC), kako na to tveganje vplivajo njeni trenutni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

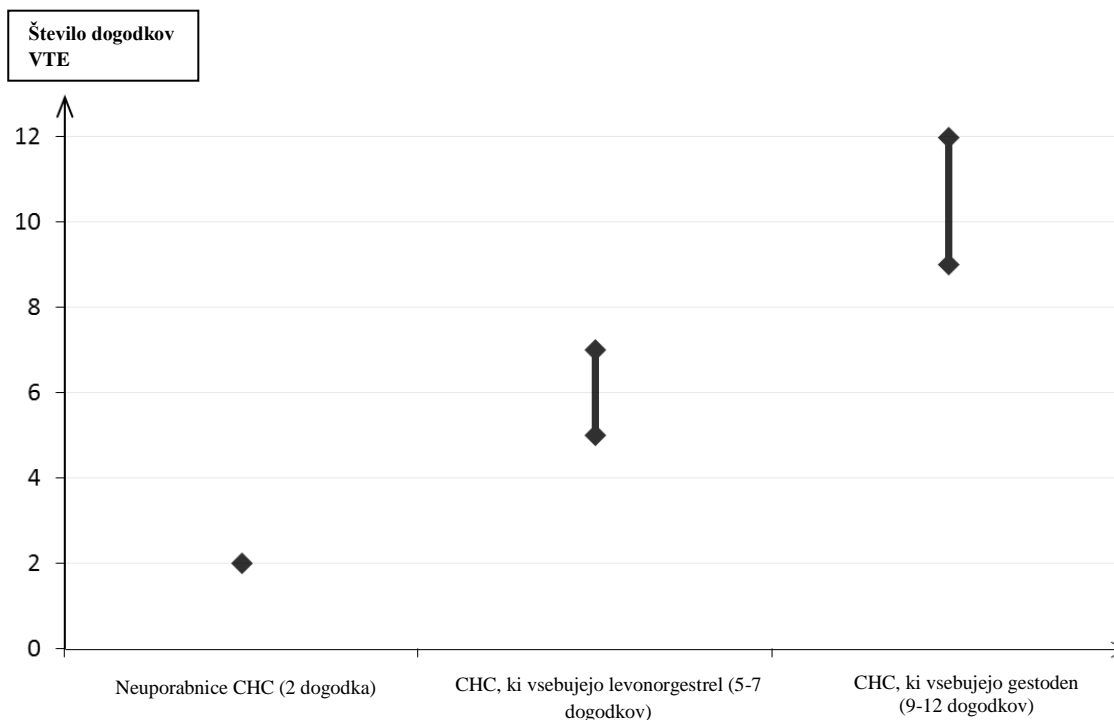
Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od njenih prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj). Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo gestoden; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

Ni še znano, kakšno je tveganje za pojav VTE pri uporabi zdravila Lisvy v primerjavi s tveganjem, ki spremlja uporabo CHC, ki vsebujejo majhne odmerke levonorgestrela, in uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo gestoden.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča s smrtjo.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

¹ Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

² Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte razpredelnico).

Uporaba zdravila Lisvy je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Razpredelnica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem je pomembno, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/prstana (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Lisvy ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na prirojeno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;

- o večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- o nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- o nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- o ostro bolečino v prsnem košu;
- o hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- o hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine. Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte razpredelnico). Uporaba zdravila Lisvy je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Razpredelnica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na prirojeno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitvev uporabe.

Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.
--	--

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu,
- rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

• Tumorji

V nekaterih epidemioloških raziskavah so pri ženskah, ki so dalj časa jemale kombinirane hormonske kontraceptive (> 5 let), poročali o zvečanem tveganju za raka na materničnem vratu, še vedno pa ni enotnega mnenja o tem, v kolikšni meri lahko to ugotovitev pripišemo sočasnim učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. papilomavirusu (HPV - Human Papilloma Virus).

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je ugotovila rahlo povečanje relativnega tveganja (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, katere jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive. To dodatno tveganje izgine v 10 letih po prenehanju njihovega jemanja. Ker je rak dojke pri ženskah pred 40. letom redek, je dodatno število odkritih primerov pri trenutnih in nedavnih uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov majhno. Te študije ne dokazujejo vzročnosti. Opazovana povečana nevarnost je lahko posledica zgodnejšega diagnosticiranja raka dojke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali njihovih bioloških učinkov ali obojega. Rak dojke, ugotovljen pri sedanjih ali bivših uporabnicah, je ob odkritju praviloma klinično manj napredoval kot pri bolnicah, ki jih niso nikoli jemale.

Pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov so redko poročali o benignih in še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so jetrni tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje tovrstne kontraceptive, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno diagnostično upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Pri uporabi večjih odmerkov KPKS (50 mikrogramov etinilestradiola) se zmanjša tveganje za raka na endometriju in jajčniku. Treba pa bo še potrditi, ali to velja tudi za nižje odmerke kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

• Druga stanja

Če večkrat prihaja do trdovratnih draženj kože (npr. trdovratnega eritema ali srbenja na mestu namestitve), tudi če se mesto namestitve spreminja v skladu z navodili, je treba razmisliti o prenehanju transdermalnega zdravljenja.

Ženske s hipertrigliceridemijo ali tiste, ki jo imajo v družinski anamnezi, lahko med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov bolj ogroža pojav pankreatitisa.

Čeprav so poročali o majhnih zvišanjih krvnega tlaka pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, so klinično pomembna zvišanja redka. Vendar pa je v primeru, da med uporabo zdravila Lisvy pride do razvoja trajne klinično pomembne hipertenzije, se zdravniku iz previdnostnih razlogov priporoča, da ukine to zdravilo in skuša zdraviti hipertenzijo. Kjer je to primerno, se zdravilo Lisvy lahko začne ponovno uporabljati, če je z antihipertenzivnim zdravljenjem mogoče doseči normalne vrednosti krvnega tlaka.

Poročajo, da se tako kot med nosečnostjo tudi med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov lahko pojavijo ali poslabšajo nekatere bolezni, vendar trdnih dokazov o njihovi povezanosti s temi zdravili ni. Take bolezni so: zlatenica ali srbenje povezano s holestazo ali oboje; nastajanje žolčnih kamnov; porfirija; sistemski eritematozni lupus; hemolitično-uremični sindrom; Sydenhamova horea; herpes gestationis; z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s prirojenim angioedemom lahko eksogeni estrogeni inducirajo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj jetrnega delovanja je včasih potrebna opustitev kombiniranega hormonskega kontraceptiva, dokler se kazalniki njihovega delovanja ne normalizirajo. Če se ponovi holestatična zlatenica, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali predhodnim jemanjem spolnih steroidov, je treba kombinirani hormonski kontraceptiv ukiniti.

Čeprav kombinirani hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi morali sladkornim bolnicam, ki jemljejo nizkoodmerne kontraceptive (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba sladkorne bolnice med njihovim jemanjem skrbno spremljati.

Poročali so o poslabšanju endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

Včasih se pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah, ki so imele njeno nosečniško obliko v anamnezi (chloasme gravidarum). Ženske, nagnjene h kloazmam, naj se med jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov izogibajo soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Posebno pozornost je treba nameniti medsebojnemu delovanju kombiniranih hormonskih kontraceptivov in lamotrigina (glejte poglavje 4.5).

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Lisvy ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Lisvy v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-om) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost zdravila Lisvy se lahko zmanjša, na primer v primeru

- izostale namestitve obliža ob načrtovanem času
- če se obliž odlepi
- če se pozabi na menjavo obliža (glejte 'Ravnanje v primeru odlepljenih, izpuščenih, ali nenadomeščenih obližev' v poglavju 4.2)
- sočasne uporabe drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih hormonskih kontraceptivih se lahko pojavi nenormalna krvavitev (kapljična krvavitev ali vmesna krvavitev), zlasti v prvih mesecih njihove uporabe. V takih primerih je treba nadaljevati z uporabo zdravila Lisvy. Vrednotenje kakršnekoli neredne krvavitve je smiselno šele po prilagoditvenem obdobju približno treh ciklusov uporabe zdravila Lisvy. Odstotek žensk, ki so uporabljale Lisvy, pri njih pa je prišlo do krvavitve med ciklusom po tem prilagoditvenem obdobju, je znašal od 7 do 12 %.

Do izostanka menstruacije (amenoreje) je prišlo le pri manjšini žensk, v območju 1% na ciklus.

Če neredne krvavitve ne prenehajo ali se pojavijo po rednih ciklusih uporabe zdravila Lisvy, je treba upoštevati nehormonske vzroke, indicirani pa so ustrezni diagnostični ukrepi za to, da bi izključili nosečnost ali maligno obolenje. To lahko vključuje odvzem brisa.

Pri nekaterih ženskah se med premorom prekinitvena krvavitev ne pojavi. Če je ženska zdravilo Lisvy uporabljala skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, najverjetneje ni noseča. Če pa pred prvim izostankom prekinitvene krvavitve ženska zdravila Lisvy ni uporabljala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve prekinitveni krvavitvi, moramo pred nadaljnjo uporabo zdravila Lisvy izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Da bi ugotovili možne interakcije, se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju zdravil, ki se uporabljajo sočasno.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Lisvy

Do medsebojnih delovanj lahko pride z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar ima lahko za posledico hitrejšo odstranjevanje spolnih hormonov iz obtoka, to pa lahko privede do vmesne oz. prebojne krvavitve in/ali neučinkovite kontracepcije.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Snovi, ki pospešujejo odstranjevanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov iz obtoka (zmanjšana učinkovitosti kombiniranih hormonskih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), na primer: Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, rifabutin in zdravila za zdravljenje HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz, ter morda tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid, eslikarbazepin, modafinil in pripravki naravnega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Ukrepi

Indukcijo encimov je možno opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejšo indukcijo encimov se običajno opazi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo.

Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi.

Če sočasno zdravljenje traja tudi po koncu uporabe tretjega obliža iz enega ciklusa, je treba z uporabo naslednjega obliža začeti takoj po prejšnjem; brez običajnega obdobja brez obliža.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske metode kontracepcije.

Snovi z različnimi vplivi na odstranjevanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov iz obtoka, npr:

Pri sočasni uporabi skupaj s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami zaviralcev HCV povečajo ali zmanjšajo koncentracije estrogena ali progesterona v plazmi. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Zaradi tega se je treba seznaniti s podatki o predpisovanju sočasno uporabljenih zdravilnih za zdravljenje HIV/HCV, da bi prepoznali potencialne interakcije in z nimi povezana priporočila. V primeru kakršnih koli nejasnosti mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Snovi, ki povečujejo koncentracije kombiniranih hormonskih kontraceptivov (zaviralci encimov)

Za etorikoksib so dokazali, da povečuje plazemske koncentracije etinilestradiola (50 do 60 %), kadar se jemlje skupaj s peroralnim trifaznim hormonskim kontraceptivom. Domneva se, da etorikoksib povečuje koncentracije etinilestradiola ker zavira aktivnost sulfotransferaze in tako zavre presnavljanje etinilestradiola.

Vplivi kombiniranih hormonskih kontraceptivov na druga zdravila

Kombinirani hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na presnavljanje nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Glede na to se lahko njihova koncentracija v plazmi in tkivu poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin).

Posebno pozornost je treba nameniti medsebojnemu delovanju kombiniranih hormonskih kontraceptivov z lamotriginom. Sočasna uporaba ni priporočljiva zaradi nevarnosti, da pride do zmanjšanja koncentracij in učinkovitosti lamotrigina (glejte poglavje 4.4). Med prilagajanjem odmerka lamotrigina se je treba izogibati začenjanju kombinirane hormonske kontracepcije. Pri ženskah, ki se že zdravijo z lamotriginom, je klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov lamotrigina potrebno v obdobju uvajanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov in po prenehanju njihove uporabe.

Druge oblike medsebojnega delovanja

Laboratorijsko preskušanje

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na rezultate določenih laboratorijskih testov, vključno z biokemičnimi parametri jeter, ščitnice, nadledvične in ledvične funkcije, plazemske koncentracije (vezavnih) proteinov, npr. globulina, ki veže kortikosteroidne hormone in lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre presnove ogljikovih hidratov in koagulacije ter fibrinolize. Spremembe ponavadi ostanejo znotraj meja referenčnih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Lisvy med nosečnostjo ni indicirano. Če ženska zanosi med uporabo zdravila Lisvy, je treba obliž odstraniti, z nadaljnjo uporabo pa je treba prenehati. Vendar pa obsežne epidemiološke študije niso pokazale niti povečanega tveganja za pojav okvar ploda pri ženskah, ki so kombinirane hormonske kontraceptive uporabljale pred nosečnostjo, niti teratogenega delovanja, če so se kombinirani hormonski kontraceptivi nenamerno uporabljali v obdobju zgodnje nosečnosti.

Pri ponovni uvedbi zdravila Lisvy je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na laktacijo, ker lahko zmanjšajo količino in spremenijo sestavo mleka. Zato njihova uporaba praviloma ni priporočljiva, dokler ženska ne neha dojit. Majhna količina kontracepcijskih steroidov, njihovih presnovkov ali obojih lahko preide v mleko.

Plodnost

Uporaba zdravila Lisvy ne vpliva na plodnost v prihodnosti. Po prenehanju uporabe zdravila Lisvy ženske ponovno pridobijo svojo normalno plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov niso opazili nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi zdravila Lisvy poročali najpogosteje, so reakcije na mestu namestitve (kožni izpuščaji, srbenje, draženje, rdečina in preobčutljivost). Pojavljajo se pri 20,9 % uporabnic. Redki, resni neželeni učinki so arterijska in venska trombembolija.

V razpredelnici predstavljen seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v preizkušanih zdravila Lisvy v kliničnih fazah 2 in 3 (N = 3573¹), so povzete v spodnji razpredelnici. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Navedba pogostnosti neželenih učinkov po MedDRA: 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 $< 1/1.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem (MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznano
Psihiatrične motnje		Čustvena negotovost	Depresija/depresivno razpoloženje, zmanjšanje in izguba libida		
Bolezni živčevja		Migrena			
Žilne bolezni				Venski in arterijski trombembolični dogodki*	
Bolezni prebavil		Navzea			
Bolezni kože in podkožja	Reakcija na mestu aplikacije				Kožne reakcije, kot so eritem, srbenje in draženje kože zunaj mesta aplikacije
Motnje reprodukcije in dojk		Krvavitev iz spolovila* *, Bolečine v dojkah			

¹Neželeni dogodki v kliničnih študijah so bili poimenovani s pomočjo slovarja MedDRA (različica 18.1). Za opis neke reakcije in njenih sinonimov ter povezanih stanj se uporablja prednostni izraz po MedDRA. Različni izrazi po MedDRA, ki predstavljajo enak medicinski pojav, so združeni v skupine kot posamezni neželeni učinki, da bi se izognili temu, da bi določenemu učinku pripisali premajhno pozornost, ali prikritju dejanskega učinka.

*- Ocenjena pogostnost pojavljanja iz epidemioloških študij, ki zajemajo skupino kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Pogostnost pojavljanja je bila mejna do Zelo redka.

- 'Venski in arterijski trombembolični dogodki' povzema naslednje medicinske pojme: periferna globoka venska okluzija, tromboza in embolija/pljučna žilna okluzija, embolija in infarkt / miokardni infarkt / možganski infarkt in možganska kap, ki ni opredeljena kot hemoragična

** Vsebuje medicinske pojme Krvavitev iz ženskih spolovil, nepredvidena krvavitev iz maternice

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki z zelo majhno pogostnostjo pojavljanja ali z zapoznelim nastopom simptomov, za katere velja, da so povezani v skupino kombiniranih hormonskih kontraceptivov, vključno s COC, so navedeni v nadaljevanju (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4):

Motnje v krvnem obtoku

- Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za

arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Tumorji

- Pogostost diagnoze raka dojke je med uporabnicami kombiniranih hormonskih kontraceptivov zelo malo povečana. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je presežno število majhno v primerjavi s celotnim tveganjem za pojav raka na dojki. Vzročna povezava z uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ni znana.
- Tumorji jeter (benigni in maligni)

Druga bolezenska stanja

- Nodozni eritem, multiformni eritem
- Ženske s hipertrigliceridemijo (povečano tveganje za pojav pankreatitisa pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov)
- Hipertenzija
- Pojav ali poslabšanje obolenj oz. stanj za katera povezava z uporabo COC ni dokončna: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo; tvorba žolčnih kamnov; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitični uremični sindrom; Sydenhamova horea; nosečnostni herpes (herpes gestationis); z otosklerozo povezana izguba sluha
- Pri ženskah s prirojenim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema
- Motnje v delovanju jeter
- Spremembe v toleranci glukoze oziroma vpliv na periferno inzulinsko rezistenco
- Poslabšanje Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa
- Poslabšanje epilepsije
- Kloazma
- Preobčutljivost (vključno s simptomi kot so kožni izpuščaji, koprivnica)

Medsebojno delovanje

Kot posledica medsebojnega delovanja drugih zdravil (induktorji encimov) s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi lahko pride do vmesnih oz. prebojnih krvavitev in/ali neučinkovitosti kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

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

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

Na temelju splošnih izkušenj s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi so simptomi, ki bi se v tem primeru morebiti lahko pojavili, naslednji: slabost, bruhanje, pri mladih dekletih pa blaga vaginalna krvavitev. Antidot ne obstaja, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko. Dodatne oziroma nepravilno uporabljene oblike je treba s kože odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gestageni in estrogeni, enofazna zdravila,
oznaka ATC: G03AA10

Mehanizem delovanja

Kontraceptivno delovanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih se kot najbolj pomembna kaže zavrtje oz. inhibicija ovulacije in spremembe v izločkih materničnega vratu.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem preizkušanju, opravljenem z zdravilom Lisvy v Evropski uniji, Latinski Ameriki in Avstraliji, so bili izračunani naslednji indeksi po Pearlu:

Pearlov indeks (starost 18-35 let, indeks telesne mase $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Neučinkovitost metode: Pearlov indeks 0,82 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 1,55)

Neučinkovitost metode in neustrezno ravnanje uporabnice: Pearlov indeks 1,19 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 2,00)

Za populacijo v Evropi so bili izračunani naslednji indeksi po Pearlu:

Pearlov indeks (starost 18-35 let, indeks telesne mase $\leq 30 \text{ kg/m}^2$)

Neučinkovitost metode: Pearlov indeks 0,40 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 1,18)

Neučinkovitost metode in neustrezno ravnanje uporabnice: Pearlov indeks 0,76 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 1,66)

V kliničnem preizkušanju, ki so ga izvedli z zdravilom Lisvy v ZDA, so bili izračunani naslednji indeksi po Pearlu:

Pearlov indeks (starost 18-35 let, nobenih omejitev kar zadeva indeks telesne mase)

Neučinkovitost metode: Pearlov indeks 2,91 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 4,41)

Neučinkovitost metode in neustrezno ravnanje uporabnice: Pearlov indeks 3,92 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja je 5,53)

Stopnja neučinkovitosti se lahko poveča, če se zdravilo Lisvy uporablja neustrezno oz. nepravilno.

Histologijo endometrija so raziskovali pri 49 ženskah v eni klinični študiji po 13 ciklih zdravljenja. Ni bilo nobenih nenormalnih rezultatov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dermalni uporabi zdravila Lisvy, se etinilestradiol in gestoden dobro absorbirata skozi kožo. Povprečno sproščanje etinilestradiola in gestodena v 7-dnevnem obdobju uporabe zdravila Lisvy ima za posledico enako sistemsko izpostavljenost (AUC) med stanjem dinamičnega ravnovesja kot jo ugotavljajo po dnevni uporabi kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje 0,02 mg etinilestradiola in 0,06 mg gestodena.

Serumske koncentracije etinilestradiola in gestodena so ugotavljali v tretjem tednu v različnih ciklikih zdravljenja (ciklus 1 do ciklus 7). Srednje vrednosti največjih serumskih koncentracij etinilestradiola so bile v območju od 36-51 ng/l in so bile dosežene približno 1 dan po dermalni uporabi obliža. Po tem so se serumske koncentracije zmanjšale na srednje minimalne vrednosti v območju od 15 do 23 ng/l ob koncu enotedenskega časovnega obdobja uporabe obliža. Povprečna koncentracija v 3. tednu se je nahajala v območju od 22 do 33 ng/l.

Srednje vrednosti največjih serumskih koncentracij celokupnega gestodena so bile v območju od 4,7 do 7,5 $\mu\text{g/l}$ in so bile dosežene približno 1-1,5 dneva po dermalni uporabi obliža. Po tem so se serumske koncentracije zmanjšale na srednje minimalne vrednosti v območju od 2,6 do 4,0 $\mu\text{g/l}$ ob koncu enotedenskega časovnega obdobja uporabe obliža. Povprečna koncentracija v 3. tednu se je nahajala v območju od 3,6 do

5,7 µg/l.

Vpliv telesne mase in indeksa telesne mase

Serumske koncentracije etinilestradiola in gestodena med zdravljenjem z zdravilom Lisvy so odvisne od telesne mase ali indeksa telesne mase ženske. Pri debelih ženskah z indeksom telesne mase $> 35 \text{ kg/m}^2$, so povprečne serumske koncentracije etinilestradiola in gestodena za 24 % oziroma 30 % manjše od tistih pri ženskah z indeksom telesne mase $\leq 30 \text{ kg/m}^2$. Podatki o kontraceptivni učinkovitosti pri ženskah z indeksom telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, so omejeni.

Vpliv toplote, vlage, gibanja in mesta uporabe

Farmakokinetiko etinilestradiola in gestodena po uporabi zdravila Lisvy so raziskovali v posebnih razmerah kar zadeva toploto, vlažnost in telesno vadbo, npr. v savni, masažni kadi, pri plavanju in različnih oblikah telesne vadbe v primerjavi z normalno aktivnostjo. Biološko enakovrednost (bioekvivalenco) so na splošno dokazali za parametre C_{\max} in AUC etinilestradiola in gestodena v teh posebnih razmerah. Rezultati kažejo, da ni klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti etinilestradiolu in gestodenu v posebnih razmerah, do katerih prihaja v ustanovah za zdravo življenje, kot so savna, masažna kad, plavanje ali različne vrste telesne vadbe v primerjavi z običajnimi dejavnostmi v vsakdanjem življenju.

V formalni farmakokinetični (PK) študiji (neprostorska analiza), v kateri so preverjali tri različna mesta uporabe, je povprečna sistemska izpostavljenost gestodenu in etinilestradiolu znašala 24 % oziroma 31 %, bila pa je večja kadar je bil obliž nameščen na zunanjem delu nadlakti v primerjavi z namestitvijo na zadnjico ali trebuh. Območja zbranih podatkov o izpostavljenosti za vsa tri mesta namestitve so se veliki meri prekrivala. Pri populacijski farmakokinetični analizi (meta-analiza) so za geometrično srednjo vrednost izpostavljenosti etinilestradiolu (AUC (0-168) in C_{\max}) ugotovili, da je 41 % višja po namestitvi na roko ali zadnjico v primerjavi z namestitvijo na trebuh. Pri celokupnem gestodenu so ustrezne razlike v povprečnih vrednostih AUC (0-168) in C_{\max} znašale 26 % oziroma 22 %. Nič ne kaže na to, da razlike v povprečni izpostavljenosti vplivajo na varnost ali učinkovitost zdravila Lisvy.

Primerjalni podatki transdermalno uporabljenega zdravila Lisvy glede na kombinirane peroralne kontraceptive

V primerjalni študiji biološke uporabnosti so koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja in farmakokinetične parametre etinilestradiola in gestodena po namestitvi zdravila Lisvy primerjali s koncentracijami kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval 0,020 mg etinilestradiola in 0,075 mg gestodena. Srednje vrednosti C_{\max} v stanju dinamičnega ravnovesja za etinilestradiol in gestoden so bile na splošno za 30 % do 40 % manjše po uporabi zdravila Lisvy v primerjavi z vrednostmi, ugotovljenimi pri kombiniranem peroralnem kontraceptivu. Izpostavljenost (AUC in $C_{\text{povpr.}}$) etinilestradiolu je bila primerljiva pri obeh načinih uporabe, pri čemer je izpostavljenost, temelječa na gestodenu (nevezana koncentracija), po uporabi zdravila Lisvy bila za 18 % manjša. Na podlagi teh podatkov so izračunali ocenjeno povprečno izpostavljenost/odmerek pri zdravilu Lisvy, ki je enaka dnevni peroralni uporabi 0,020 mg etinilestradiola in 0,060 mg gestodena. Variabilnost med posameznimi osebami (% CV) pri najpomembnejših farmakokinetičnih parametrih kot sta C_{\max} in AUC v primerjavi s tistimi, ki so jih ugotavljali po peroralni uporabi, je bila po namestitvi zdravila Lisvy za etinilestradiol manjša, za gestoden pa večja.

Porazdelitev

Etinilestradiol je v velikem deležu, vendar nespecifično, vezan na serumski albumin (približno 98 %), ne pa tudi na SHBG (globulini, ki vežejo steroidne hormone). Gestoden je v veliki meri vezan na serumski albumin in SHBG. Le približno 1 % celokupne koncentracije zdravila v serumu je prisotnega v obliki prostega steroida, v deležu, ki znaša 40 do 80 %, pa je vezan na SHBG. Etinilestradiol povzroči močno povečanje serumskih koncentracij SHBG, medtem ko ima dajanje gestodena za posledico blago zmanjšanje koncentracije SHBG. Po večkratni dermalni uporabi zdravila Lisvy se serumske koncentracije SHBG v stanju dinamičnega ravnovesja nahajajo v območju od 201 do 237 nmol/l.

Po intravenskem dajanju etinilestradiola so ugotovili navidezni volumen porazdelitve v obsegu 3 do 9 l/kg. Ustrezni navidezni volumen porazdelitve gestodena znaša približno 0,7 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol (EE) se presnavlja predvsem z aromatsko hidroksilacijo, nastane pa mnogo različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ti pa so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Najpomembnejši način presnavljanja etinilestradiola je od CYP450 odvisna 2- hidroksilacija in tvorba katehol estrogen 2-hidroksi-EE. 2-hidroksilacijo EE katalizirajo CYP2C, CYP2E in CYP3A družine genov. Metabolični očistek se nahaja v območju 2 do 7 ml/min/kg.

Gestoden se v celoti presnovi v na splošno bolj polarne presnovke. Za presnavljanje gestodena je značilna hidroksilacija na več položajih steroidnega jedra in redukcija 3-keto skupine ter delta-4 dvojne vezi. Aktivni presnovki niso znani. Poleg CYP3A4 lahko v manjšem obsegu k presnavljanju gestodena prispeva tudi široka paleta drugih encimov citokroma P450.

V dveh študijah, v katerih so raziskovali vpliv zaviralcev CYP3A4 (ketokonazola, eritromicina), niti en niti drug zaviralec nista vplivala na serumske koncentracije etinilestradiola v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri gestodenu je sočasna uporaba zaviralcev imela za posledico povečanje vrednosti AUC (0-168) in sicer za 11 % pri ketokonazolu in 34 % pri eritromicinu. To majhno povečanje, ki ima za posledico izpostavljenost v območju, ki je značilno za kombinirane peroralne kontraceptive, dostopne na tržišču, se ne obravnava kot klinično pomembno.

V študiji, v kateri so raziskovali vpliv zdravila Lisvy na enkratno dajanje midazolama, modelnega substrata za snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, niso ugotovili klinično pomembnega povečanja plazemskih koncentracij midazolama. Sočasno jemanje midazolama je imelo za posledico nekoliko povečane vrednosti AUC(0-t_{zadnj.}) in C_{max} midazolama v obsegu 7 % oziroma 14 %.

Izločanje

Etinilestradiol se v nespremenjeni obliki ne izloča v omembe vrednem obsegu. Presnovki etinilestradiola se izločajo z urinom oziroma žolčem, v razmerju 4 : 6. Koncentracija v serumu se zmanjšuje po vsaj dveh razporeditvenih fazah s končnim razpolovnim časom okoli 16 ur, določenim po intravenski uporabi, kar ima na splošno za posledico koncentracije pod mejo kvantifikacije dva dni po odstranitvi obliža.

Gestoden se ne izloča v nespremenjeni obliki. Razmerje izločanja njegovih presnovkov z urinom oziroma žolčem znaša približno 6 : 4. Po odstranitvi obliža se celokupna koncentracija gestodena v serumu v primerjavi z etinilestradiolom zmanjšuje počasneje, s povprečnim končnim razpolovnim časom okoli 26 ur.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika etinilestradiola je linearna pri odmerkih v območju od 0,020 mg do 0,100 mg. Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki etinilestradiola s časom niso opazili.

Farmakokinetika gestodena je odvisna od koncentracije SHBG, na katero pa vplivajo estrogeni, androgeni in tudi gestoden. Po večkratni namestitvi zdravila Lisvy na kožo so ugotavljali 3- do 4-kratno večje koncentracije SHBG v primerjavi z značilnimi izhodiščnimi vrednostmi. Skladno s tem se ravni gestodena v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja razlikujejo od ravni, doseženih po enkratni uporabi. Te od SHBG odvisne spremembe povzročijo nelinearno spremembo farmakokinetike gestodena s časom. Poleg tega so na temelju treh študij, v katerih so raziskovali farmakokinetiko zdravila Lisvy v obdobju treh ciklusov, za farmakokinetiko nevezanega gestodena domnevali, da je odvisna od koncentracije. Tako za farmakokinetiko gestodena velja, da je v odvisnosti od časa in koncentracije nelinearna.

Posebne populacije

Spol

Zdravilo Lisvy je indicirano le za uporabo pri ženskah.

Starejše ženske

Zdravilo Lisvy ni indicirano po menopavzi.

Indeks telesne mase

Podatki o učinkovitosti kontracepcije pri ženskah z indeksom telesne mase ≥ 30 kg/m², so omejeni.

Okvara ledvic

Pri ženskah z okvaro ledvic zdravila Lisvy niso preučevali. Zaradi popolne presnovitve etinilestradiola in gestodena v neaktivne presnovke pred izločanjem in zaradi razpoložljivosti druge poti izločanja preko jeter, ni pričakovati povečanega tveganja za ženske z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri ženskah z okvaro jeter zdravila Lisvy niso preučevali. Zdravilo Lisvy je kontraindicirano pri ženskah s hudim obolenjem jeter ali s takim obolenjem v anamnezi, dokler se vrednosti parametrov delovanja jeter ne vrnejo v normalno stanje. Glejte tudi poglavje 4.3.

Etnične razlike

Farmakokinetiko etinilestradiola so preučevali v kombinaciji z drugim progestinom pri belkah, kitajkah in japonkah in niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik. Farmakokinetike zdravila Lisvy niso posebej preučevali pri ženskah iz različnih etničnih skupin. Polimorfni encimi, ki bi v večji meri sodelovali pri presnavljanju gestodena, niso znani. Podatki, ki so na voljo za ženske bele in črne rase ter ženske latinskoameriškega porekla, ne nakazujejo nobenih pomembnih razlik v farmakokinetiki zdravila Lisvy med različnimi rasami/etničnimi skupinami. Zelo malo podatkov je na voljo za azijske ženske.

Kajenje

Nič ne kaže na to, da kajenje vpliva na farmakokinetiko etinilestradiola in gestodena.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri mladostnicah, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Uporaba zdravila Lisvy pri otrocih in mladostnicah pred menarho ni primerna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za aktivni učinkovini na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, študij genotoksičnosti, lokalnega prenašanja, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vendar pa se je treba zavedati tega, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev. Študije biološke združljivosti z obličem in njegovimi materiali ne nakazujejo posebnega tveganja za ljudi glede na lokalno in sistemsko varnost uporabe obliža.

Ocena tveganja za okolje:

Zdravilni učinkovini gestoden in etinilestradiol predstavljata nevarnost za okolje, še zlasti za ribe. Poleg tega sta gestoden in etinilestradiol v okolju obstojna. Vse uporabljene in neuporabljene obliže je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. V primeru dvoma, se je treba posvetovati s farmacevtom (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zunanja krovna plast:

zunanja plast iz polietilena (PE) nizke gostote

Adhezivni sloj:

Lepilo, ki vsebuje:

ester hidrogenirane kolofonije

polibuten

poliizobutilen

pentaeritritol tetrakis (3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil) propionat)

bemotrizinol

Ločevalna folija:

film iz polietilen tereftalata (PET)

Adhezivno ogrodje:

Lepilo, ki vsebuje:

ester hidrogenirane kolofonije

polibuten

poliizobutilen

pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil) propionat)

Zaščitna plast

silikoniziran film iz polietilen tereftalata (PET)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni vrečici za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina

Vrečica je sestavljena iz štirih plasti: filma iz polietilena nizke gostote (notranja plast), aluminijaste folije, papirnega sloja in filma iz polietilen tereftalata.

Ločevalni listič, narejen iz silikoniziranega polietilen tereftalata preprečuje sprijemanje obliža v vrečici.

Sekundarna ovojnina

Vrečice so označene in pakirane skupaj s knjižico z navodili (vključno z opomnikom in opozorilnimi nalepkami) v kartonski škatli.

Vsaka škatla vsebuje bodisi 3, 9 ali 18 transdermalnih obližev Lisvy v posamičnih vrečicah.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obliž je treba namestiti takoj po tem, ko ga vzamemo iz vrečice.

Da ne bi vplivali na lepljivost transdermalnega obliža, na predel kože, kjer je nameščen obliž ali bomo v kratkem namestili obliž, ne smemo nanašati ličil, krem, losjonov, pudrov ali drugih izdelkov za lokalno uporabo.

Zdravilni učinkovini gestoden in etinilestradiol predstavljata nevarnost za okolje, še zlasti za ribe. Poleg tega sta gestoden in etinilestradiol v okolju obstojna. Uporabljenih transdermalnih obližev ne smemo odvreči v stranišče niti v sisteme za odstranjevanje odpadkov. Uporabljeni obliž je treba zavreči pazljivo, skladno z naslednjimi navodili.

Originalno vrečico je treba po uporabi shraniti za to, da bi vanjo odložili uporabljen obliž. Uporabljen obliž je treba prepogniti na polovico, z lepilno/lepljivo stranjo obrnjeno navznoter. Treba ga je vstaviti v originalno vrečico in jo zapreti tako, da odprti rob zapognemo.

Na vrečici se nahaja dvoplastna nalepka. Prvo plast nalepke je treba dvigniti in uporabiti za zatesnitev prepognjenega roba vrečice. Pod prvo plastjo je na spodnji plasti mogoče najti navodila za odstranjevanje oz. odlaganje.

Obliž je treba na varen način zavreči, tako da je otrokom in živalim nedostopen.

Vse uporabljene in neuporabljene obliže je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. V primeru dvoma se je treba posvetovati s farmacevtom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta,
Madžarska

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

H/14/00204/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.01.2018