

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Femoden 0,03 mg/0,075 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,03 mg etinilestradiola in 0,075 mg gestodena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 19,66 mg saharoze in 35,56 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata (37,43 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložene tablete

bikonveksne, okrogle, bele tablete premera 5 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Femoden 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 Femoden 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

Kako jemati zdravilo Femoden

Pri pravilnem jemanju kombiniranih hormonskih kontraceptivov znaša stopnja neuspešnosti približno 1 % na leto, ki pa se lahko poveča zaradi nerednega ali nepravilnega jemanja.

Tablete je treba jemati v zaporedju, označenem na škatli, vsak dan ob približno istem času, če je potrebno z nekaj vode. Vsak dan je treba vzeti po eno tableto, 21 dni zapored. Tablete iz nove škatle je treba začeti jemati po 7-dnevem premoru brez jemanja tablet; v tem obdobju se ponavadi pojavi odtegnitvena krvavitev (mesečna krvavitev). Ponavadi se začne 2. do 3. dan po zadnji tableti in lahko traja še ob začetku jemanja tablet iz naslednje škatle.

Začetek jemanja zdravila Femoden

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)
Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve). Začne lahko tudi v obdobju od 2. do 5. dneva, vendar je v tem primeru priporočljivo, da v prvem ciklusu prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

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

Najbolje je, da ženska začne jemati zdravilo Femoden na dan po zaužitju zadnje aktivne tablete (z vsebnostjo zdravilne učinkovine) kombiniranega hormonskega kontraceptiva, oziroma najpozneje prvi dan po običajnemu premoru (obdobje brez tablet ali uporabi tablet s placebom) predhodnega ciklusa. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Femoden jemati na dan odstranitve oziroma najkasneje na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z uporabe le progestagenske zaščite (minitablete, injekcije, vsadek) ali intrauterinega dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide z minitablét na zdravilo Femoden kateri koli dan (z vsadka ali intrauterinega dostavnega sistema na dan njegove odstranitve, z injekcij pa tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh navedenih primerih svetovati, naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti
Zdravilo Femoden lahko začne jemati takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti
O uporabi pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ženski je treba svetovati, naj začne jemati zdravilo Femoden od 21. do 28. dneva po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne jemati zdravilo Femoden pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom jemanja kombiniranega hormonskega kontraceptiva izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če ženska vzame katero koli tableto **manj kot 12 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred zanositvijo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto takoj ko se spomni, potem pa nadaljuje jemanje preostalih tablet ob običajnem času.

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

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

Glede na navedeno so v vsakodnevni praksi ustrezni naslednji nasveti:

- 1. teden

Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, čeprav bo zaradi tega morala zaužiti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh uporablja pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih 7 dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je noseča. Čim več tablet bo izpustila in čim bližje bo rednemu obdobju brez jemanja tablet, tem večja je možnost zanositve.

- 2. teden

Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto, čim se spomni, čeprav bo morala zaužiti dve hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Če je tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Če jih ni jemala redno ali če je izpustila več kot 1 tableto, ji je treba svetovati, naj v naslednjih 7 dneh uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

- 3. teden

V zadnjem tednu jemanja obstaja velika možnost, da se bo zanesljivost zaščite pred zanositvijo zmanjšala, ker se približuje obdobje brez jemanja tablet.

Vendar je mogoče s prilagoditvijo razporeda jemanja tablet vseeno preprečiti zmanjšanje zaščite pred zanositvijo. Če bo ženska upoštevala vsaj eno od spodaj navedenih možnosti, ne bo potrebovala dodatne kontracepcijske metode, ob pogoju, da je vse tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno vzela pravočasno. V nasprotnem primeru ji je treba svetovati, naj upošteva prvo od obeh možnosti in naj poleg tega v naslednjih 7 dneh uporablja še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto takoj ko se spomni, čeprav bo morala zaužiti dve hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje ob običajnem času. Naslednjo škatlo mora načeti takoj, ko je prejšnja porabljena, torej tako, da med ciklusoma ne bo premora. Malo verjetno je, da bi doživela odtegnitveno krvavitev, preden bo porabila drugo škatlo, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve v dneh, ko jemlje tablete.

2. Ženski lahko tudi svetujemo, naj neha jemati tablete iz načete škatle. V tem primeru naj ima do 7-dnevno (vključno z dnem, ko je izpustila tableto) obdobje brez jemanja tablet, potem naj nadaljuje njihovo jemanje iz nove škatle.

Če ženska izpusti tablete in potem nima odtegnitvenene krvavitve v prvem obdobju brez jemanja tablet, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj je absorpcija lahko nepopolna, zato je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo.

Če se bruhanje pojavi v 3 ali 4 urah po zaužitju tablete, je treba upoštevati nasvete o ravnanju zaradi izpuščenih tablet, kot jih priporoča poglavje 4.2, Ravnanje v primeru izpuščenih tablet. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega ritma jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto/e iz druge škatle.

Kako prestaviti ali odložiti mesečno krvavitev

Za odložitev mesečne krvavitve naj ženska takoj, brez premora nadaljuje jemanje zdravila Femoden iz naslednje škatle. Podaljšanje je mogoče vzdrževati, kolikor dolgo želi, dokler ni druga škatla porabljena. Med podaljšanjem se včasih pojavi vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek. Zdravilo Femoden začne potem znova redno jemati po običajnem 7-dnevnem obdobju brez tablet.

Če želi ženska prestaviti začetek mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo dobi ob sicer uporabljenem ritmu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje brez jemanja tablet za toliko dni, kolikor ji ustreza. Kolikor krajše je obdobje brez jemanja tablet, toliko večja je možnost, da ne bo dobila odtegnitvene krvavitve in da bo doživela vmesno krvavitev ali krvavkast izcedek med jemanjem tablet iz druge škatle (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se med njihovim jemanjem katero izmed njih prvič pojavi, je treba tablete nemudoma prenehati jemati.

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- prisotnost ali tveganje za vensko trombembolijo (VTE)
 - venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])

- znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko trombembolijo, 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 dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko trombembolijo, 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
- pankreatitis ali anamneza pankreatitisa v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci jetrnega delovanja še niso normalizirali
- prisotnost ali anamneza benignih ali malignih jetrnih tumorjev
- znane ali domnevne maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. na spolnih organih ali dojkah)
- diagnostično neopredeljena nožnična krvavitev
- nosečnost ali sum nanjo (glejte poglavje 4.6)

Zdravilo Femoden se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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 Femoden 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 Femoden prekiniti.

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za venske trombembolije (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestim ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Femoden, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Femoden, kako na to tveganje vplivajo prisotni 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.**

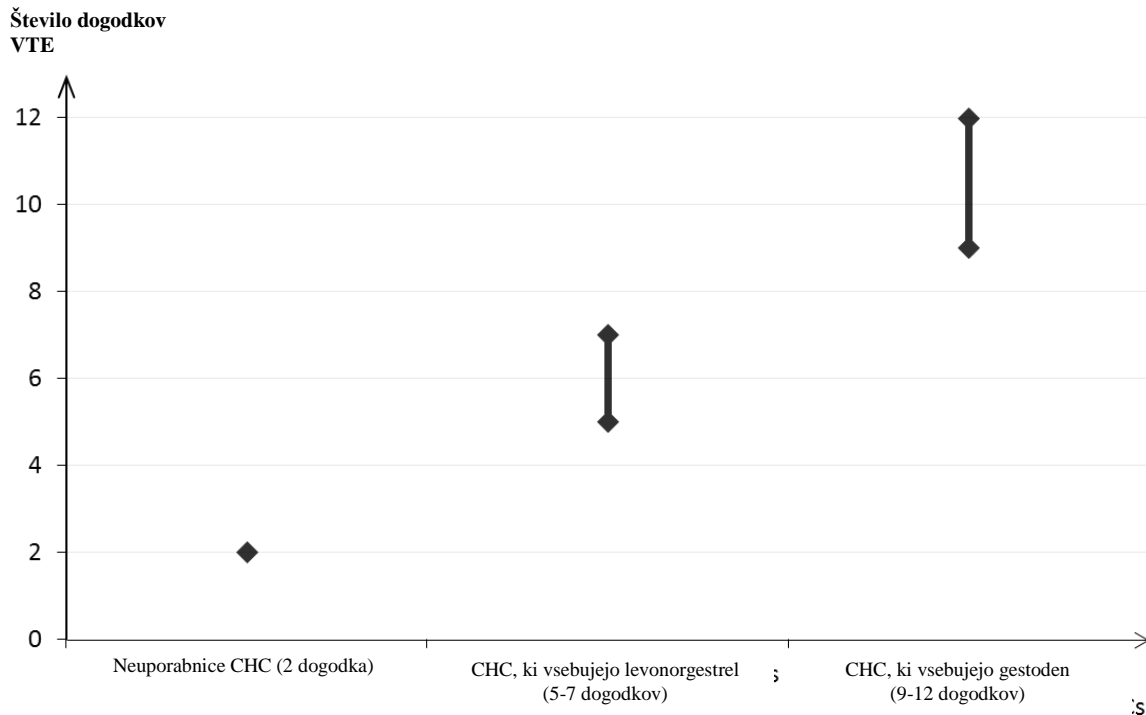
Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od njenih prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

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.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

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, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

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

Uporaba zdravila Femoden 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).

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.

Preglednica: 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 pomembno je, 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 tablet (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 Femoden 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 dedno 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;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- 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 preglednico). Uporaba zdravila Femoden 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).

Preglednica: 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, starihim 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 dedno 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 prekinitev 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 omedlevalo 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, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Tumorji

Najpomembnejši ogrožajoči dejavnik za raka materničnega vratu je okužba s humanim papilomavirusom (HPV). Nekatere epidemiološke študije navajajo, da dolgotrajna uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov lahko pripomore k povečanemu tveganju HPV. Toda mnenja o tem, v kolikšni meri ga je mogoče pripisati drugim učinkom, npr. pregledu materničnega vratu in spolnemu vedenju, ki vključuje uporabo pregradne kontracepcijske metode, so še vedno različna.

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 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 osamljenih 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.

Druga stanja

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

Čeprav so pri mnogih uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov poročali o majhnem zvišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna zvišanja redka. Toda če se med njihovim jemanjem razvije trajna, klinično pomembna hipertenzija, je pametno, da zdravnik prekine jemanje tovrstnih tablet in začne zdraviti hipertenzijo. Če ženska z antihipertenzivnim zdravljenjem doseže normotenzivne vrednosti krvnega tlaka in s tem primerno raven, jih lahko začne znova jemati.

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 hereditarnim 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 tovrstni 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.

Ugotavljali so povezanost jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom.

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.

Povečanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zaradi virusnih okužb s hepatitisom C (HCV) zdravile z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, so se povečane vrednosti transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), pojavile pogosteje pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (kombinirane hormonske kontraceptive) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Femoden 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 Femoden 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-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombinirane hormonske kontracepcije se lahko zmanjša zaradi izpuščene tablete (poglavje 4.2, Ravnanje v primeru izpuščenih tablet), bruhanja (poglavje 4.2, Ravnanje v primeru prebavnih motenj) ali sočasnega jemanja drugih zdravil (poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Med jemanjem vseh kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavkast izcedek ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih mesecih. Zato je diagnostična ocena vsake neredne krvavitve smiselna šele po prilagoditvenem obdobju približno treh ciklusov.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba pretehtati nehoronske vzroke. Indicirani so diagnostični postopki za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ukrepi lahko zajemajo tudi kiretažo.

Nekatere ženske v obdobju brez tablet ne dobijo odtegnitvene krvavitve. Če je ženska jemala kombinirani horonski kontraceptiv skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, verjetno ni noseča. Če pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni dosledno upoštevala navodil ali če sta ji izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljevanjem jemanja kombiniranega horonskega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Femoden

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Interakcije

Interakcije med peroralnimi kontraceptivi in drugimi zdravili lahko povzročijo vmesne krvavitve ali odpoved zanesljivosti kontracepcijske metode ali oboje. V literaturi so bile opisane naslednje interakcije:

Jetrna presnova: Pojavijo se lahko interakcije z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, npr. s fenitoinom, barbiturati, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom, morda tudi z okskarbazepinom, topiramatom, felbamatom, ritonavinom, griseofulvinom in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko. Posledica je lahko povečan očistek spolnih hormonov.

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Opisano je, da lahko na jetrno presnovo vplivajo tudi zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir) in zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) ter njihove kombinacije.

Oviranje enterohepatičnega kroženja: Nekatera klinična poročila nakazujejo, da lahko hkratna uporaba določenih antibiotikov (npr. penicilinov, tetraciklinov) zmanjša enterohepatično kroženje estrogenov, to pa lahko zmanjša koncentracijo etinilestradiola.

Ženske, ki se zdravijo s katerim od teh zdravil, naj bi poleg kombiniranega horonskega kontraceptiva začasno uporabljale še pregradno kontracepcijsko metodo ali pa izbrale drug način zaščite pred zanositvijo. Med jemanjem zdravil, ki inducirajo mikrosomske encime, in nato še 28 dni po prenehanju njihove uporabe mora ženska uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo. Ženske, zdravljene z antibiotiki (razen rifampicina in griseofulvina), morajo pregradno metodo uporabljati še sedem dni po koncu zdravljenja. Če uporabljajo pregradno metodo tudi po koncu jemanja tablet iz trenutnega pretisnega omota, morajo njihovo jemanje neprekinjeno nadaljevati iz novega omota brez običajnega premora.

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo drugih zdravil. Zaradi tega vpliva se lahko poveča koncentracija ciklosporina ali zmanjša koncentracija lamotrigina v plazmi in tkivih.

Farmakodinamične interakcije:

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, je lahko tveganje za povečanje vrednosti ALT povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporabnice zdravila Femoden morajo zato pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo zdravil preiti na alternativno kontracepcijsko metodo (npr. progestangensko kontracepcijo ali nehormonsko kontracepcijsko metodo). Zdravilo Femoden se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključenem zdravljenju s to kombinacijo zdravil.

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, kot so: biokemični parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, plazemska koncentracija (nosilnih) proteinov (npr. kortikosteroide-vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij), parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe praviloma ostajajo znotraj normalnega laboratorijskega območja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Femoden je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če ženska med jemanjem zdravila Femoden zanosi, je treba njihovo uporabo prekiniti. Obširne epidemiološke študije niso odkrile povečane nevarnosti prirojenih hib pri otrocih žensk, ki so jemale kombinirane hormonske kontraceptive pred nosečnostjo, niti teratogenega učinka, če so jih nenamerno uživale v zgodnji nosečnosti.

Pri ponovni uvedbi zdravila Femoden je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 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 dojiti. Majhna količina kontracepcijskih steroidov, njihovih presnovkov ali obojih lahko preide v mleko, vendar ni dokazov, da bi to neugodno vplivalo na dojenčkovo zdravje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Femoden nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki, povezani z jemanjem kombiniranih hormonskih kontraceptivov, so naštetih v poglavju 4.4, Opozorila.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs).

Pri uporabnicah so ugotavljali tudi naslednje neželene učinke, vendar njihova povezanost s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi ni bila niti potrjena niti ovržena.

Organski sistem	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		zastajanje tekočine	

Organski sistem	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥1/10.000 do <1/1.000
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja	zmanjšanje libida	povečanje libida
Bolezni živčevja	glavobol	migrena	
Očesne bolezni			intoleranca za kontaktne leče
Žilne bolezni			venska trombembolija (VTE) arterijska trombembolija (ATE)
Bolezni prebavil	navzea, bolečine v trebuhu	bruhanje, driska	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, urtikarija	nodozni ali multififormni eritem
Motnje reprodukcije in dojk	občutljive ali boleče dojke	povečanje dojk	izcedek iz dojk, vaginalni izcedek
Preiskave	povečanje telesne mase		zmanjšanje telesne mase

Opis izbranih neželenih učinkov

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.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogini inducirajo ali poslabšajo simptome angioedema.

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o hudih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja. Simptomi, ki se lahko pojavijo zaradi prevelikega odmerjanja, so: navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se lahko pojavi celo pri dekletih pred menarho, če pomotoma vzamejo zdravilo. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski sistemski kontraceptivi, gestageni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA10

Kontracepcijski učinek kombiniranih hormonskih kontraceptivov temelji na interakciji različnih dejavnikov, med katerimi sta najpomembnejša zaviranje ovulacije in spremembe cervikalne sekrecije. Poleg tega, da varujejo pred nosečnostjo, imajo še več drugih dobrih lastnosti, ki jih je poleg slabih (glejte poglavje 4.4 in 4.8) koristno upoštevati pri izbiri načina uravnavanja rojstev. Med njihovim jemanjem je cikel rednejši, mesečne krvavitve so pogosto manj boleče in krvavitve blažje. Posledica blažjih krvavitev je lahko manjša pogostnost pomanjkanja železa. Poleg tega obstajajo dokazi o manjšem tveganju za raka endometrija in jajčnika. Obstajajo dokazi, da kombinirani hormonski kontraceptivi z večjimi odmerki (0,05 mg etinilestradiola) zmanjšujejo nevarnost tvorjenja cist na jajčnikih, pojava medenične vnetne bolezni, benigne bolezni na dojkah in ektopične nosečnosti. Vprašanje, ali to velja tudi za kombinirane hormonske kontraceptive z manjšimi odmerki, ostaja odprto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Gestoden

Absorpcija

Gestoden se po vnosu hitro in popolnoma absorbira. Največjo serumsko koncentracijo 4 ng/ml doseže v približno 1 uri po zaužitju enkratnega odmerka. Biološka uporabnost znaša približno 99 %.

Porazdelitev

Gestoden je vezan na serumski albumin in na spolne hormone vežočni globulin (SHBG). Le 1 do 2 % celotne serumske koncentracije gestodena je prisotna v obliki prostega steroida, 50 do 70 % pa je specifično vezanega na SHBG. Z etinilestradiolom izzvano povečanje SHBG vpliva na porazdelitev po serumskih proteinih ter povzroči povečanje na SHBG vezane frakcije in zmanjšanje na albumin vezane frakcije. Navidezni volumen porazdelitve gestodena je 0,7 l/kg.

Biotransformacija

Gestoden se popolnoma presnovi po znani poti presnove steroidov. Očistek iz seruma je 0,013 ml/s/kg. Ugotovili niso interakcij s sočasno uporabljenim etinilestradiolom.

Izločanje

Serumska koncentracija gestodena se zmanjša v dveh fazah. Za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas 12 do 15 ur. Gestoden se ne izloča v nespremenjeni obliki. Razmerje med izločanjem njegovih presnovkov s sečem in z žolčem je približno 6:4. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Na farmakokinetiko gestodena vpliva koncentracija SHBG, ki jo sočasno uporabljeni etinilestradiol trikratno poveča. Po vsakodnevem uživanju zdravila se serumska koncentracija poveča približno štirikrat in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v drugi polovici ciklusa uporabe.

- Etinilestradiol

Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo serumsko koncentracijo približno 80 pg/ml doseže v 1 do 2 urah. Med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se etinilestradiol izdatno presnovi, zaradi česar znaša povprečna peroralna biološka uporabnost 45 %, z visoko intraindividualno variabilnostjo 20 do 65%.

Porazdelitev

Etinilestradiol se večinoma, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98 %) in inducira povečanje serumske koncentracije SHBG. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 2,8 do 8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se predsystemske konjugira v sluznici tankega črevesa in jetrih. Presnavlja se primarno z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastaja precej različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki ter kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Navajajo, da je očistek estradiola približno 0,038 do 0,117 ml/s/kg.

Izločanje

Serumska koncentracija etinilestradiola se zmanjšuje v dveh dispozijskih fazah z razpolovnima časoma približno 1 uro in od 10 do 20 ur. Nespremenjeno zdravilo se ne izloča, razmerje med izločanjem etinilestradiolovih presnovkov s sečem in žolčem pa je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Glede na variabilnost razpolovnega časa v dispozijskih fazah in dnevnega zaužitja bo serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v enem tednu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je treba upoštevati, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon 25 000
natrijev kalcijev edetat
magnezijev stearat

Obloga tablete

saharoza
povidon 700 000
makrogol 6000
kalcijev karbonat
smukec
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Femoden je v pretisnih omotih iz prosojnega filma, izdelanega iz polivinilklorida, in kovinske folije, izdelane iz aluminija (spodnja površina za vroče lepljenje).

Zdravilo Femoden je na voljo v pakiranju po 21 tablet (1 x 21 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00607/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 11. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 4. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 5. 2018