

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MYWY 3 mg/0,02 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 roza filmsko obloženih tablet (aktivne tablete):

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,02 mg etinilestradiola in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat 44 mg

4 bele filmsko obložene tablete s placebom (neaktivne tablete):

Tableta ne vsebuje zdravilnih učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom: brezvodna laktoza 89,5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivna tableta je okrogla, roza filmsko obložena tableta s premerom 5,7 mm.

Tableta s placebom je okrogla, bela filmsko obložena tableta s premerom 5,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo MYWY

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati neprekinjeno 28 dni zapored, vsak dan po eno tableto. Vsak naslednji pretisni omot načnete dan po zadnji tableti predhodnega pretisnega omota. Krvavitev zaradi prekinitve se ponavadi prične 2-3. dan po pričetku jemanja tablet s placebom (zadnja vrsta) in lahko traja vse do začetke naslednjega pretisnega omota.

Začetek jemanja zdravila MYWY

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

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

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontraceptivov (COC – “*combined oral contraceptive*”), nožničnega prstana ali transdermalnega obliža)

Ženska mora začeti jemati zdravilo MYWY dan potem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilno učinkovino) njenih predhodnih kombiniranih peroralnih kontraceptivov, vendar ne kasneje kot dan po običajnem dnevu brez tablete oz. intervalu tablet s placebom njenih predhodnih kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo MYWY jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z metode s samim progestagenom (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS- “*intrauterine system*”), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo MYWY katerikoli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo MYWY jemati takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

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

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Tablete s placebom iz zadnje (4.) vrste pretisnega omota lahko spregledate. Priporočamo, da jih odstranite, da ne bi nenamerno podaljšali fazo tablet s placebom. Naslednji nasveti se nanašajo le na **izpuščene aktivne tablete**:

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

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

1. jemanja tablet se ne sme nikoli prekiniti za več kot 4 dni;
2. za zadostno zavrtje hipotalamično hipofizno ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

- Dan 1-7

Uporabnica mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Večje je število izpuščenih tablet in bližje kot so fazi jemanja tableta s placebom, večje je tveganje nosečnosti.

- Dan 8-14

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

- Dan 15-24

Tveganje zaradi manjše zanesljivosti je neizbežno zaradi prihajajoče faze tablet s placebom. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvi dve možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Uporabnica mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati.
Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času dokler ne porabi aktivnih tablet, 4 tablete s placebom naj zavrže. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota mora začeti takoj. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz trenutnega pretisnega omota. Naslednje 4 dni naj vzame tablete s placebom iz zadnje vrste, vključno z zamujenimi dnevi, potem pa naj nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom.

Če je ženska pozabila vzeti tablete in posledično v fazi tablet s placebom ni odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost nosečnosti.

Nasvet v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete je potrebno novo (nadomestno) tableto vzeti takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče, naj novo tableto vzame v 12 urah po običajnem času jemanja. Če je minilo že več kot 12 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2 »Ravnanje v primeru izpuščenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti njenega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno (dodatne) tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Za odložitev mesečne krvavitve mora ženska nadaljevati z drugim pretisnim omotom zdravila MYWY brez, da vzame tablete s placebom iz trenutnega pretisnega omota. Odlaganje lahko traja kolikor časa želi, vendar le dokler ni vzela vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži. Redno jemanje zdravila MYWY se nadaljuje po fazi tablet s placebom.

Za odložitev mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot je običajno ob trenutnem razporedu jemanja tablet, se lahko skrajša njeno naslednje obdobje jemanja tablet s placebom, za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitve ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov se ne sme uporabljati v primeru spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba z jemanjem zdravila takoj prenehati:

- venska tromboza, prisotna ali v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija);
- arterijska tromboza, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt), ali prodromska stanja (npr. angina pectoris ali prehodna ishemična ataka);
- cerebrovaskularni insult, prisoten ali v anamnezi;
- prisotnost hudih ali multiplih dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo:
 - sladkorne bolezni s spremembami na ožilju,
 - hude hipertenzije,
 - hude dislipoproteinemije;
- dedna ali pridobljena nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, npr. odpornost na APC, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocistinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
- pankreatitis ali anamneza pankreatitisa v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo;
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne vrnejo na normalne vrednosti;
- huda insuficienca ledvic ali akutna odpoved ledvic;
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) tumorjev na jetrih;
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. spolnih organov ali dojk) ali sum nanje;
- diagnostično neopredeljena krvavitve iz nožnice;

- anamneza migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi;
- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V primeru katerekoli od spodaj navedenih bolezni ali dejavnikov tveganja je treba za vsako žensko pretehtati koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov v primerjavi z možnimi tveganji, ter se o njih posvetovati z žensko preden se ta odloči, da bi jemala kombinirane peroralne kontraceptive. V primeru stopnjevanja, poslabšanja ali prvega pojava katere od teh bolezni ali dejavnikov tveganja se mora ženska posvetovati z zdravnikom. Zdravnik naj nato odloči, ali je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti.

Žilne bolezni

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, je tveganje za pojav venske tromboembolije (VTE – “*venous thrombembolism*”) večje kot pri ženskah, ki jih ne uporabljajo. Povečano tveganje VTE je največje v prvem letu prve uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pojavnost VTE pri ženskah, ki nimajo znanih dejavnikov tveganja za VTE in uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z nizkim odmerkom estrogena (< 0,05 mg etinilestradiola) okoli 20 primerov na 100000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel) in do 40 primerov na 100000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden). To je primerljivo s 5 do 10 primerov na 100000 žensk-let med neuporabnicami in 60 primerov na 100000 nosečnosti. VTE se v 1 do 2 % primerov konča smrtno.

Epidemiološke študije so pokazale, da je tveganje za VTE pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon večje kot pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel (t.i. kontraceptive druge generacije) in je podobno tveganju, ki velja za peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden (t.i. kontraceptive tretje generacije).

V epidemioloških študijah so povezovali uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov tudi z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt, prehodna ishemična ataka).

Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kontracepcijske tablete poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah. O tem, ali so ti zapleti povezani z jemanjem hormonskih kontraceptivov, ni enotnega mnenja.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih oz. tromboemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnega insulta so:

- nenavadna, enostranska bolečina v nogi, oteklost noge ali oboje;
- nenadna huda bolečina v prsih, ne glede na to, ali se širi v levo roko ali ne;
- nenadno težko dihanje;
- nenaden pojav kašlja;
- vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol;
- nenadna delna ali popolna izguba vida;
- diplopija;
- nerazločno govorjenje ali afazija;
- vrtoglavica;
- kolaps s fokalnim epileptičnim napadom ali brez njega;

- šibkost ali zelo izrazita odrevenelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa;
- motorične motnje;
- "akutni" abdomen.

Tveganje venskih trombemboličnih zapletov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo;
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. vensko trombembolijo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu;
- dolgotrajno imobilizacijo, večjo operacijo, vsako operacijo nog ali večjo poškodbo. V takšnih okoliščinah je priporočljivo prekiniti z jemanjem kontracepcijskih tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti jemati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Če jemanje tablet ni prekinjeno vnaprej, je treba razmisliti o zdravljenju z antitrombotiki;
- debelostjo (indeks telesne mase nad 30 kg/m²);
- o možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske trombembolije ni enotnega mnenja.

Tveganje arterijskih trombemboličnih zapletov ali cerebrovaskularnega insulta se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo;
- kajenjem (ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati kombinirane peroralne kontraceptive);
- dislipoproteinemijo;
- hipertenzijo;
- migreno;
- debelostjo (indeks telesne mase nad 30 kg/m²);
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. arterijsko trombembolijo pri sorojencu ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu;
- boleznijo srčnih zaklopk;
- atrijsko fibrilacijo.

Kontraindikacijo lahko predstavlja tudi prisotnost enega resnega dejavnika tveganja ali več hkratnih dejavnikov tveganja za vensko oz. arterijsko bolezen. Upoštevati je treba tudi možnost zdravljenja z antitrombotiki. Ženske, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je treba posebej opozoriti, da se morajo v primeru možnih simptomov tromboze posvetovati s svojim zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti. Zaradi teratogenosti antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) je treba začeti uporabljati ustrezno drugo metodo kontracepcije.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav venske trombembolije (za informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6).

Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neželenimi učinki na ožilje, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Če se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poveča pogostnost ali resnost migrene (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papiloma virusa (HPV), so še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje o malignih tumorjih na jetrih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno-diagnostično upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov z velikimi odmerki (50 mikrogramov etinilestradiola) zmanjša tveganje za pojav raka endometrija in jajčnika. Če to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

Druga stanja

Progestagen v zdravilu MYWY je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V klinični študiji so med jemanjem drospirenona pri nekaterih ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, vendar ne značilno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z insuficienco ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji treba med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu; to je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je upravičeno takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim

zdravljenjem dosežejo normalne vrednosti, se lahko, če je primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne vrnejo na normalne vrednosti. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z majhnimi odmerki (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o poslabšanju endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

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

Ena roza tableta tega zdravila vsebuje 44 mg laktoze monohidrata na tableto, ena bela tableta vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ki so na dieti brez laktoze, morajo upoštevati navedeno količino.

Zdravniški pregled/posvet

Preden ženska začne jemati zdravilo MYWY ali pred ponovno uvedbo zdravila MYWY, se mora zdravnik seznaniti z njeno celotno anamnezo (vključno z družinsko), izključiti nosečnost, izmeriti krvni tlak in opraviti klinični pregled predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva navodila. Pogostnost in naravo pregledov morata temeljiti na uveljavljenih smernic in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da peroralni kontraceptivi niso zaščita pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

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

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

Pri nekaterih ženskah med fazo jemanja tablet s placebom ne pride do odtegnitvene krvavitve. Če so bili peroralni kombinirani kontraceptivi vzeti v skladu z smernicami iz poglavja 4.2, ni verjetno, da je ženska zanosila. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo peroralnih kombiniranih kontraceptivov ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem peroralnih kombiniranih kontraceptivov izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev morebitnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo MYWY

Medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in drugih zdravil lahko povzroči vmesne krvavitve in/ali neuspešnost peroralne kontracepcije. V literaturi so poročali o naslednjih medsebojnih delovanjih.

Presnova jeter

Medsebojna delovanja se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoina, barbituratov, primidona, karbamazepina, rifampicina, bosentana in zdravil proti HIV (ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi oksarbazepina, topiramata, felbamata, grizeofulvina in zeliščnih pripravkih, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Največja indukcija jetrnih encimov je opazna v 10 dneh vendar lahko traja še najmanj 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

Vpliv na enterohepatični krvni obtok

Tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, kot so penicilini in tetraciklini, so poročali o neučinkovitosti kontracepcije. Mehanizem tega učinka ni znan.

Ravnanje

Ženske, kratkotrajno zdravljene s katero od zgoraj omenjeno skupino zdravil ali posamezno zdravilno učinkovino (zdravila, ki inducirajo jetrne encime) razen rifampicina, bi morale med sočasnim jemanjem takšnega zdravila in sedem dni po prenehanju njegovega jemanja poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženske, zdravljene z rifampicinom, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo ves čas zdravljenja in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z rifampicinom.

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (razen rifampicina, glejte zgoraj), morajo uporabljati dodatno metodo kontracepcije še sedem dni po prenehanju zdravljenja.

Če sočasno jemanje drugih zdravil traja dalj časa kot jemanje aktivnih tablet v trenutnem pretisnem omotu kombiniranih kontracepcijskih tablet, morate opustiti tablete s placebom in nemudoma pričeti z naslednjim pretisnim omotom kombiniranih kontracepcijskih tablet.

Glavni presnovki drospirenona v človeški plazmi nastanejo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Vpliv zdravila MYWY na druga zdravila

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

Glede na zaviralne študije *in vitro* ter študije medsebojnega delovanja *in vivo* pri prostovoljkah, ki so jemale omeprazol, simvastatin in midazolam kot označevalni substrat, je medsebojno delovanje drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin malo verjetno.

- Druga medsebojna delovanja

Pri bolnicah brez insuficience ledvic sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila MYWY z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki varčujejo s kalijem v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnosti renina v plazmi in aldosterona v plazmi, ki ju inducira s svojo blago antimineralokortiko aktivnostjo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo MYWY se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila MYWY zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne

kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je med nosečnostjo nenamerno jemala kombinirane peroralne kontraceptive.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov med nosečnostjo ne dokazujejo dejansko pojavljanje neželenih učinkov pri človeku.

Podatkov, ki so na voljo o jemanju zdravila MYWY med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o njegovih negativnih učinkih na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na izločanje mleka saj lahko zmanjšajo količino in spremenijo sestavo materinega mleka. Zato uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov običajno ni priporočljiva za doječe matere dokler popolnoma ne prenehajo dojiti. Med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko z mlekom izločajo manjše količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, niso ugotovili nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med jemanjem zdravila MYWY so bili opisani naslednji neželeni učinki.

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MEDRA (MedDRA SOCs). Pogostnost je ocenjena glede na podatke iz kliničnih preskušanj. Za opis določenih reakcij se uporablja ustrezen MedDRA izraz, ter njegovi sinonimi in z njim povezana stanja.

Resni neželeni učinki zdravila, ki so povezani z uporabo zdravila MYWY kot peroralnega kontraceptiva ali pri zdravljenju zmernih oblik aken vulgaris, v skladu z razredi organskega sistema MedDRA in MedDRA izrazi.

Organski sistem (MedDRA različica 9.1)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija troombocitemija	
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija	povečana občutljivost
Bolezni endokrinega			bolezni endokrinega sistema	

sistema				
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit anoreksija hiperkalemija hiponatremija	
Psihiatrične motnje	čustvena nestabilnost	depresija živčnost somnia	anorgazmija insomnija	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica parestezija	vrtočlaviča tremor	
Očesne bolezni			vnetje oči suhe oči očesne bolezni	
Srčne bolezni			tahikardija	
Žilne bolezni		migrena varikozne vene hipertenzija	flebitis bolezni ožilja epistaksa sinkopa	
Bolezni prebavil	navzeja	trebušne bolečine bruhanje dispepsija flatulenca gastritis diareja	napihnjen trebuh bolezen prebavil gastrointestinalna napolnjenost hiatus hernija oralna kandidiaza zaprtost suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika kolecistitis	
Bolezni kože in podkožja		akne srbenje izpuščaji	kloazma ekcem elopenija dermatitis podoben aknam suha koža nodozni eritem hipertrihoza bolezni kože kožne strije kontaktni dermatitis fotosenzitivni dermatitis kožni nodul	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu bolečine v udih mišični krči		
Motnje	bolečine v prsih	vaginalni kandiditis	disparevnija	

reprodukcije in dojk	metroragija* amenoreja	bolečine v medenici povečanje prsi fibrocistične prsi maternično/vaginalno krvavenje* genitalni izločki oblivi vročice vaginitis menstrualne bolezni dismenoreja hipomenoreja menoragija izsušena vagina sumljiv izvid brisa po Papanicolaou zmanjšan libido	vulvovaginitis krvavenje po spolnem odnosu krvavenje zaradi izostanka cista na prsih hiperplazija prsi neoplazija prsi vratni polip endometrialna atrofija cista na jajčnikih povečana maternica	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija povečano potenje edem (generalizirani edem, periferni edem, obrazni edem)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

*neredno krvavenje običajno izgine med rednim zdravljenjem

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4:

- venske trombembolične motnje;
- arterijske trombembolične motnje;
- hipertenzija;
- tumorji na jetrih;
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, migrene, miomov maternice, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, gestacijskega herpesa, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice;
- kloazma;
- zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne vrnejo na normalne vrednosti;
- pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem zdravila MYWY ni še nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi se lahko v primeru uporabe prevelikega odmerka aktivnih tablet pojavijo navzea, bruhanje in pri mladih dekletih rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, enofazna zdravila
Oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks (neuspešnost metode): 0,41 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,85)
Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,30)

Kontracepcijski učinek zdravila MYWY temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša zaviranje ovulacije in spremembe endometrija.

Zdravilo MYWY je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogeno in blago antimineralokortikoidno. Ne deluje estrogeno, glukokortikoidno in antiglukokortikoidno, zato so farmakološke značilnosti drospirenona, zelo podobne naravnemu hormonu progesteronu.

V kliničnih študijah so ugotovili, da blage antimineralokortikoidne lastnosti zdravila MYWY povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Izvedeni sta bili dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani s placebo nadzorovani študiji, ki sta ovrednotili uspešnost in varnost zdravila MYWY pri ženskah z zmerno obliko aken vulgaris.

Po šestih mesecih zdravljenja je, v primerjavi s placebom, zdravilo MYWY pokazalo statistično znatno večje zmanjšanje 15,6 % (49,3 % proti 33,7 %) vnetnih ran, 18,5 % (40,6 % proti 22,1 %) nevnetnih ran in 16,5 % (44,6 % proti 28,1 %) vseh skupnih ran. Poleg tega je višji odstotek preiskovancev, 11,8 % (18,6 % proti 6,8 %), pokazal oceno 'brez' ali 'skoraj brez' na lestvici statične globalne ocene raziskovalcev (ISGA – "*Investigator's Static Global Assessment*").

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drospirenon

Absorpcija

Peroralno uporabljen drospirenon se hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, ki je približno 38 ng/ml, doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju enkratnega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi se koncentracija drospirenona v serumu zmanjšuje s terminalnim razpolovnim časom 31 ur.

Drospirenon je vezan na serumski albumin ter se ne veže na spolne hormone vežočni globulin (SHBG – "*sex hormone binding globulin*") ali kortikoide vežočni globulin (CBG - "*corticoid binding globulin*"). Samo 3 - 5 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne v obliki prostih steroidov.

Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo drospirenona na beljakovine v serumu. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z odprtjem laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat; oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon se v manjši meri presnovi s citokromom P450 3A4 in *in vitro* dokazano zavre ta encim ter citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

Izločanje

Hitrost izločanja drospirenona iz seruma je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se le v neznatni količini izloča nespremenjen. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v seču in blatu je približno 40 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje koncentracije drospirenona v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja, okoli 70 ng/ml, dosežene po približno 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se zaradi razmerja terminalnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja poveča za približno faktor 3.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv okvare ledvic

Koncentracije drospirenona v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri ženskah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [Cl_{CR}] 50–80 ml/min) primerljive s koncentracijami pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic ($Cl_{CR} > 80$ ml/min). Pri ženskah z zmerno okvaro ledvic (Cl_{CR} 30–50 ml/min) so bile koncentracije drospirenona v serumu v povprečju 37 % višje kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ženske z blago in zmerno motnjo v delovanju ledvic so jemanje drospirenona prav tako dobro prenašale. Zdravljenje z drospirenonom ni imelo nobenih klinično pomembnih učinkov na koncentracijo kalija v serumu.

Vpliv okvare jeter

V študiji enkratnega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano s kakršnokoli značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega območja niti v primeru sladkorne bolezni niti sočasnega zdravljenja s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki povečujeta nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da bolnice z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Med Japonkami in belkami niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona in etinilestradiola.

Etinilestradiol

Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju enkratnega odmerka. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je pri približno 25 % preiskovank zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola, pri drugih pa ni bilo sprememb.

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

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

Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči v nespremenjeni obliki, je nepomemben. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se poveča za približno faktor 2,0 do 2,3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so na živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah zdravila MYWY, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne filmsko obložene tablete (roza):

- **Jedro tablete:**
 - laktoza monohidrat
 - modificiran koruzni škrob
 - povidon K30 (E1201)
 - premreženi natrijev karmelozat
 - polisorbat 80

- magnezijev stearat (E572)
- **Filmska obloga tablet:**
 - polivinilalkohol
 - titanov dioksid (E171)
 - makrogol 3350
 - smukec
 - rumeni železov oksid (E172)
 - rdeči železov oksid (E172)
 - črni železov oksid (E172)

Filmsko obložene tablete s placebom (bele):

- **Jedro tablete:**
 - brezvodna laktoza
 - povidon K30 (E1201)
 - magnezijev stearat (E572)
- **Filmska obloga tablet:**
 - polivinilalkohol
 - titanov dioksid (E171)
 - makrogol 3350
 - smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bister do rahlo neprozoren prozoren PVC/PVdC-Al pretisni omot. En pretisni omot vsebuje 24 roza aktivnih filmsko obloženih tablet in 4 bele filmsko obložene tablete s placebom.

Velikost pakiranj:

- 1 x 28 filmsko obloženih tablet
- 3 x 28 filmsko obloženih tablet
- 6 x 28 filmsko obloženih tablet
- 13 x 28 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana
Slovenija

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

5363-I-1586/13 (28 tablet)
5363-I-1587/13 (84 tablet)
5363-I-1588/13 (168 tablet)
5363-I-1589/13 (364 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10.1.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.10.2013