

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena rumena tableta vsebuje 0,060 mg gestodena in 0,015 mg etinilestradiola.
Bela tableta ne vsebuje zdravilnih učinkovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Rumena tableta vsebuje 57,61 mg laktoze monohidrata in 0,042 mg lecitina (soje).
Bela tableta vsebuje 70,897 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena tableta zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete
Okrogla, filmsko obložena tableta brez oznak premera 5,5 mm.

Bela (placebo) tableta zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete
Okrogla, bikonveksna tableta premera 5,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcijska metoda.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamično žensko, zlasti za vensko tromboembolijo (VTE - *venous thromboembolism*), in kakšno je tveganje za VTE, povezano z zdravilom Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevju, ko je ženska vzela zadnjo tableto iz prejšnjega pretisnega omota. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi drugi ali tretji dan po začetku jemanja tablet s placebom (bele tablete v zadnji vrsti) in lahko traja še po začetku jemanja tablet iz novega pakiranja.

Kako začeti z uporabo zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov [v preteklem mesecu]

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

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)

Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete na dan, ki sledi dnevju, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilno učinkovino) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva oziroma najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevju obdobja brez tablet oziroma na dan, ki sledi dnevju, ko je vzela zadnjo neaktivno tableto njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov vaginalni obroček ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablet, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega dostavnega sistema (IUS – *intrauterin sistem*), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo injekcijo) katerikoli dan, vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete 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 Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete 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 kontracepcijske metode 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 (četrte) vrste pretisnega omota ne vplivajo na zanesljivost zaščite, vendar pa naj ženska neuporabljeno tableto zavrže, da ne bi nenamerno podaljšala obdobja jemanja tablet s placebom. Naslednji nasveti veljajo samo v primeru, če ženska **pozabi vzeti aktivne tablete**:

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

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

1. Jemanja tablet se ne sme prekiniti za več kot 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:

- 1. do 7. dan

Ženska 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. Več tablet ko je pozabila vzeti in bliže ko so obdobju jemanja tablet s placebom, večje je tveganje za zanositev.

- 8. do 14. dan

Ženska 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 pregradne kontracepcijske metode. Če je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih sedmih dneh uporablja dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

- 15. do 24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je velika, ker se približuje obdobje jemanja 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 jemala pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska 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 vseh aktivnih tablet. Štiri tablete s placebom iz zadnje vrste mora zavreči in takoj nadaljevati z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve preden porabi aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se v teh dneh pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev.

2. Ženski se lahko svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru mora do štiri dni jemati tablete s placebom iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja tablet s placebom ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno pregradno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete, je potrebno vzeti novo (nadomestno) tableto takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče naj novo tableto vzame v 12 urah od tedaj, ko po navadi vzame tableto. 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 svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev, naj ne vzame tablet s placebom iz trenutnega pretisnega omota ampak naj takoj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete. Mesečno krvavitev lahko odlaga, dokler želi, vendar le, dokler ni vzela vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Po obdobju jemanja tablet s placebom nato nadaljuje z rednim jemanjem zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete.

Če želi ženska premakniti začetek (prvi dan) mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša 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 krvavitev ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov se ne sme uporabljati v primeru spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba takoj prenehati jemanje tablet.

- Prisotnost venske trombembolije (VTE) ali tveganje zanjo
 - o Venska trombembolija – prisotna (zdravljenje z antikoagulant) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza ali pljučna embolija)
 - o Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski trombemboliji, na primer rezistenca proti APC (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - o Večja operacija z daljšo imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - o Visoko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti številnih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- Prisotnost arterijske trombembolije (ATE) ali tveganje zanjo
 - o Arterijska trombembolija – prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromi (npr. angina pectoris)
 - o Cerebrovaskularni dogodek – prisotnost možganske kapi, anamneza možganske kapi ali prodroma (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA) ali prehodni ishemični napad)
 - o Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski trombemboliji, npr. hiperhomocistinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).
 - o Anamneza napadov migrene z žariščnimi nevrološkimi znaki.
 - o Visoko tveganje z arterijsko trombembolijo zaradi prisotnosti dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali zaradi prisotnosti enega od resnih dejavnikov tveganja kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- Prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, vse do normalizacije kazalcev delovanja jeter
- Prisotnost ali anamneza jeternih tumorjev (benignih ali malignih)
- Znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- Nediagnosticirana krvavitev iz nožnice
- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolnice, ki so alergične na lecitin (soja).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Splošno

Ženske je treba poučiti, da kombinirani peroralni kontraceptivi ne ščitijo pred okužbami z virusom HIV (AIDS) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Če je prisotno katero koli od spodaj naštetih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti uporabe zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete pogovoriti z žensko.

V primeru stopnjevanja, poslabšanja ali prvega pojava katere od teh bolezni ali dejavnikov tveganja, je treba ženski svetovati, naj se posvetuje s svojim zdravnikom, ki bo presodil, ali je treba z uporabo zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete prenehati. V primeru suma ali potrditve venske tromboembolije (VTE) ali arterijske tromboze (ATE) je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. V primeru, da se je začelo zdravljenje z antikoagulanti, je treba zaradi teratogenosti antikoagulantnega zdravljenja (kumarinov) uvesti ustrezne druge kontracepcijske metode.

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva je tveganje za VTE večje kot če zdravila ne uporabljamo. Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimati ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Druga zdravila, kakršno je tudi zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete, imajo lahko do dvakrat višjo stopnjo tveganja. 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 Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete, 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 jemljejo 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 prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje¹ se, da se bo VTE v enem letu razvila pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo gestoden; to je primerljivo s 6² primeri pri ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

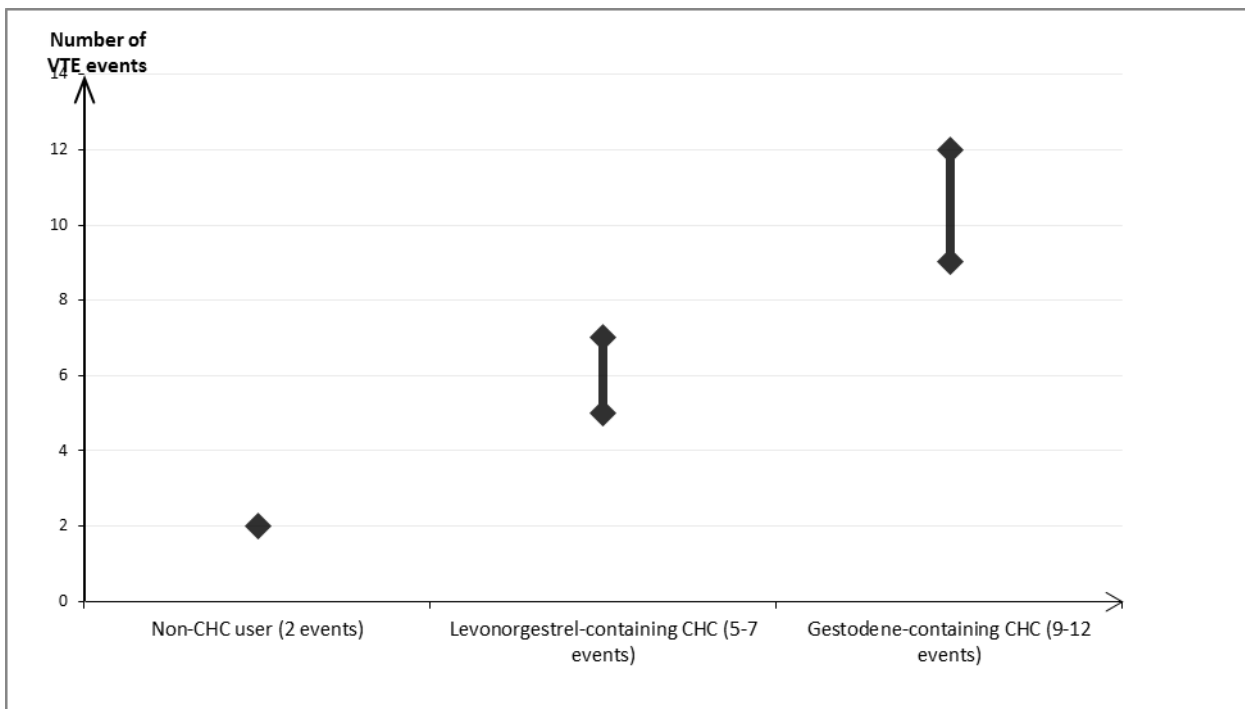
V obeh primerih je število primerov VTE na leto manjše kot pričakovano število pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1 do 2 % primerov konča s smrtjo.

¹ Te incidence so bile ocenjene na podlagi celokupnih podatkov epidemioloških študij in upoštevanju relativnega tveganja 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 če zdravila ne uporabljamo, ki je približno 2,3 do 3,6

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Število dogodkov VTE (v diagramu: number of VTE events)

Neuporabnice CHC (2 dogodka) (v diagramu: Non-CHC (2 events))

CHC, ki vsebujejo levonogestrel (5-7 dogodkov) (v diagramu: levonorgestrel-containing CHC (5-7-events))

CHC, ki vsebujejo gestoden (9-12 dogodkov) (v diagramu: Gestodene-containing CHC (9-12 events))

Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kombinirane hormonske kontraceptive (CHC-*combined hormonal contraceptive*), poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih 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 Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete 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 tveganje lahko 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).

Preglednica: Dejavniki tveganja za vensko trombembolijo (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 obliža/tablete/obročka (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 Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
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.
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 krčnih žil in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

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

Simptomi of 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 – *deep vein thrombosis*) 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 - *pulmonary embolism*) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sapa 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 hude 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 trombembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka ali predhodni ishemični napad, možganska kap). Arterijski trombembolični dogodki so lahko smrtni.

Dejavniki tveganja za arterijsko trombozo (ATE)

Tveganje za arterijske trombembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke se pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo (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 arterijsko trombozo (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 trombembolija 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 arterijske trombembolije (ATE - arterial thromboembolism)

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, nerazločno 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 ali prehodni ishemični napad (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.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete 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 Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi venske trombembolije (VTE) in arterijske

tromboze (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.

Tumorji

Rak na materničnem vratu

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri dolgotrajnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati drugim vplivom (spolno vedenje, incidenca okužb s humanim papiloma virusom, itd.) še vedno deljena.

Rak na dojki

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečanje relativnega tveganja (relativno tveganje = 1,24) za raka na dojki pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive. To dodatno tveganje izgine v 10-tih letih po prenehanju uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov. 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 napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

Tumor jeter

Pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o benignih in malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive, pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnostiki upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Druga stanja

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

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter je potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. 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 takoj prekiniti.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pojavijo dolgotrajno povišane vrednosti krvnega tlaka, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti in zdraviti hipertenzijo. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normalne vrednosti krvnega tlaka, 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 povezana 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 zdravila, ki vsebujejo estrogene, sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo. Zato je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati.

Ena rumena tableta tega zdravila vsebuje 57,61 mg laktoze, bela tableta pa 70,897 mg. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze morajo to upoštevati.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o poslabšanju endogene depresije, epilepsije (glejte poglavje 4.5 interakcije), Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

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

Zmanjšanje učinkovitosti

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša v naslednjih primerih: če uporabnica ne jemlje redno filmsko obloženih tablet, če bruha ali ima hudo drisko (glejte poglavje 4.2), ali zaradi medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Sprememba vzorca krvavitev

Kombinirani peroralni hormonskih kontraceptivi lahko povzročijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih mesecih zdravljenja. Zato je diagnostično obravnavo vsake neredne krvavitve treba preložiti, dokler se ne vzpostavi hormonsko ravnovesje; to se navadno zgodi po treh ciklikih.

Če so nepravilne krvavitve dolgotrajne ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba izključiti nehormonske vzroke, kot so nosečnost in prisotnost maligne bolezni. To lahko vključuje tudi diagnostično kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju brez tablet odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Če je ženska jemala kombinirani peroralni hormonski kontraceptiv v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa ženska pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni jemala kombiniranega peroralnega hormonskega kontraceptiva skladno s temi navodili ali če izostaneta dve odtegnitveni krvavitvi, je treba nosečnost izključiti pred nadaljnjo uporabo kombiniranega peroralnega hormonskega kontraceptiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske metode.

Ukrepi

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.

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 morajo uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, je treba neaktivne tablete zavreči in takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.

Dolgotrajno zdravljenje

Za ženske, ki se dolgotrajno zdravijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi poročajo o naslednjih interakcijah.

Zdravilne učinkovine, ki povečajo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšajo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr.:

barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti virusu HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid in izdelki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zdravilne učinkovine z različnimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Pri sočasnem zdravljenju s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije z zaviralci HCV lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestinov. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je treba zato posvetovati glede možnih interakcij in kakršnihkoli priporočil. V primeru kakršnih koli dvomov o učinkovitosti kombiniranih

peroralnih kontraceptivov mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Zdravilne učinkovine, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zaviralci encimov):

Klinični pomen potencialnih reakcij z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije estrogena ali progestina ali obeh.

Po uporabi etorikoksiba v odmerku 60 do 120 mg/dan hkrati s kombiniranim hormonskim kontraceptivom, ki je vseboval 0,035 mg etinilestradiola, so se serumske koncentracije etinilestradiola povečale za 1,4-krat oziroma 1,6-krat.

- Vpliv zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete na druga zdravila

Kombinirani 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.

Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar povzroči šibko (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih serumskih koncentracij.

- 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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete niso indicirane za uporabo v nosečnosti.

Če ženska med uporabo zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete zanosi, mora takoj prenehati z njihovo uporabo. Vendar pa obširne epidemiološke študije niso odkrile povečane nevarnosti za prirojene hibe pri otrocih žensk, ki so jemale kontracepcijske tablete pred nosečnostjo, niti teratogenega učinka, če so bile kontracepcijske tablete nenamerno uporabljane v zgodnji fazi nosečnosti.

Pri ponovni uvedbi zdravila Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Uporaba hormonskih sistemskih kontraceptivov med dojenjem lahko zmanjša količino izločenega materinega mleka in spremeni njegovo sestavo. Zato uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov navadno ni priporočena vse dokler mati ne preneha z dojenjem. Majhne količine hormonskih sistemskih kontraceptivov in/ali njihovih presnovkov se lahko izločajo v materino mleko. Te količine lahko vplivajo na otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Lek 0,060 mg/0,015 mg filmsko obložene tablete nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, so bili opisani naslednji neželeni učinki: za resne neželene učinke pri ženskah kombiniranih peroralnih kontraceptivov glejte poglavje 4.4.

O pojavu amenoreje, ki so jih opazili med kliničnim preskušanjem, so poročali pri 15 % žensk, glejte poglavje 4.4.

Najpogostejši (pojavljali so se v več kot 10 % primerov) neželeni učinki, o katerih so poročali v času trajanja kliničnega preskušanja faze III in v obdobju trženja pri ženskah, ki so jemale gestoden/etinilestradiol 0,060 mg/0,015 mg, so glavobol, vključno z migrenami, odtegnitvena krvavitev/krvavi madeži.

Pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000
Infekcijske in parazitske bolezni	vaginitis, vključno s kandidozo			

Bolezni imunskega sistema			anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije, vključno z zelo redkimi primeri urtikarije, angioedema in hudimi reakcijami z respiratornimi in cirkulatornimi simptomi	poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa
Bolezni endokrinega sistema ter presnovne in prehranske motnje		spremembe apetita (povečan ali zmanjšan)	intoleranca za glukozo	poslabšanje porfirije
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja, vključno z depresijo in spremembe libida			
Bolezni živčevja	živčnost, omotica			poslabšanje horeje
Očesne bolezni			draženje pri nošenju kontaktnih leč	optični nevritis, tromboza žilja mrežnice
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	krči v trebuhu, napihjenost		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestatska zlatenica	žolčni kamni in holestaza ¹ , bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (npr. hepatitis, nenormalno delovanje jeter)
Bolezni kože in podkožja	akne	izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trdovratna, hirtutizem, alopecija	nodozni eritem	multiformni eritem
Bolezni sečil				hemolitično uremični sindrom
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, občutljivost dojk, povečanje dojk, izločanje, dismenoreja, spremembe v menstrualnih krvavitvah, spremembe materničnega izviha (ektropija) in izločanja materničnega vratu.			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočin/edem			

Žilne bolezni		zvišanje krvnega tlaka	VTE ali ATE	
Preiskave	spremembe telesne mase (zvečanje ali zmanjšanje)	spremembe ravni serumskih lipidov, vključno s hipertrigliceridemijo		

¹Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko poslabšajo obstoječe žolčne kamne in holestazo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje arterijskih in venskih trombotičnih in trombemboličnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno obravnavani v poglavju 4.4.

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

- hipertenzija;
- jetrni tumorji;
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, migrene, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice;
- kloazma;
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo simptome angioedema ali jih poslabšajo.

Pogostnost diagnosticiranega 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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina (ATC): Hormonski sistemski kontraceptivi, progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila

Oznaka ATC: G03AA10

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Celotni Pearlov indeks (nosečnosti zaradi neuspešnosti metode in nepravilne uporabe) za etinilestradiol/gestoden 0,015 mg/0,060 mg je 0,24 (95% IZ 0,04-0,57).

Kontracepcijski učinek kombiniranih peroralnih kontraceptivov temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih sta najpomembnejša preprečitev ovulacije in spremembe endometrija.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etinilestradiol:

Absorpcija

Po peroralni uporabi se etinilestradiol hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 30 pg/ml, doseže v 1 do 1,5 ure po zaužitju enkratnega 0,015 mg odmerka. Presnova prvega prehoda je obsežna, z veliko variabilnostjo med posamezniki. Absolutna biološka uporabnost je približno 45 %.

Porazdelitev

Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve etinilestradiola je približno 15 l/kg, vezava na beljakovine pa približno 98 %. Etinilestradiol inducira sintezo globulinov, ki vežejo spolne hormone (SHBG - *sex-hormone binding globulins*) globulinov, ki vežejo kortikosteroide (CBG - *corticoid-binding globulins*) v jetrih. Med uporabo 0,015 mg etinilestradiola se plazemska koncentracija SHBG poveča s 86 na približno 200 nmol/l.

Biotransformacija

Etinilestradiol se presnovi v celoti (presnovni očistek etinilestradiola je približno 10 ml/min/kg). Presnovki se izločajo z urinom (40 %) in blatom (60 %).

Izločanje

Razpolovni čas izločanja etinilestradiola je približno 15 ur. Etinilestradiol se v nespremenjeni obliki ne izloča v pomembnem obsegu. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola z urinom in žolčem je 4:6.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 1,4 do 2,1.

Gestoden:

Absorpcija

Po peroralni uporabi se gestoden hitro in v celoti absorbira. Absolutna biološka uporabnost je okrog 100 %. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 0,060 mg gestodena so najvišje plazemske koncentracije 2 ng/ml dosežene v približno 60 minutah. Koncentracije v plazmi so močno odvisne od koncentracij SHBG.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve gestodena po enkratnem odmerku 0,060 mg je 1,4 l/kg. 30 % se ga veže na serumski albumin, 50-70 pa na SHBG.

Biotransformacija

Gestoden se v glavnem presnovi po poti presnove steroidov. Presnovni očistek je po uporabi enkratnega odmerka 0,060 mg približno 0,8 ml/min/kg. Nastali neaktivni presnovki se izločijo z urinom (60 %) in blatom (40 %).

Izločanje

Razpolovni čas izločanja gestodena je približno 13 ur. Razpolovni čas je po sočasni uporabi etinilestradiola podaljšan na 20 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Po ponavljajočih se odmerkih skupaj z etinilestradiolom se plazemske koncentracije povečajo za približno faktor 2-4.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Etinilestradiol in gestoden nista genotoksična. Študije kancerogenosti z etinilestradiolom uporabljenim samostojno ali v kombinaciji z različnimi progestogeni ne nakazujejo posebnega kancerogenega tveganja za uporabnico, kadar se za kontracepcijo uporabljata kot je navedeno. Vendar pa je treba poudariti, da lahko spolni hormoni pospešijo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri priporočeni uporabi niso pokazale neželenih učinkov na plodnost, razvoj ploda ali sposobnost razmnoževanja pri človeku tako pri uporabi etinilestradiola samostojno kot v kombinaciji s progestogeni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne tablete (rumene tablete)

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
kalijev polakrilin
magnezijev stearat (E572)

Obloga:

polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
lecitin (soja) (E322)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
ksantanski gumi (E415)

Placebo tablete (bele tablete):

laktoza monohidrat
polivinilpirolidon stabilizator (E1201)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
aluminijev oksid, brezvodni
magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba ni smiselno potrebna

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren do rahlo moten pretisni omot PVC/PVDC-Alu.

Velikosti pakiranj:

1 x 28 (24 aktivnih in 4 placebo) filmsko obloženih tablet

3 x 28 (24 aktivnih in 4 placebo) filmsko obloženih tablet

6 x 28 (24 aktivnih in 4 placebo) filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02240/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

4. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 11. 2015