

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Stediril-m 150 mikrogramov/30 mikrogramov obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 32,970 mg laktoze monohidrata in 22,023 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

bela, obložena tableta s svetlečo in gladko površino

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Stediril-m je indicirano za kontracepcijo, zdravljenje endometrioze, disfunkcijskih krvavitev (tudi urgentno zdravljenje akutnih stanj), dismenoreje in menstruacijskih motenj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kontracepcija

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno enakem času v zaporedju, kot je označeno na ovojnini. 21 zaporednih dni je treba vsak dan vzeti eno aktivno tableto, čemur sledi 7 dni premora brez jemanja tablet. Tablete iz novega pakiranja se začne jemati na dan, ki sledi 7-dnevni obdobju brez jemanja tablet. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi drugi do tretji dan po zadnji tableti. Možno je, da ob začetku jemanja tablet iz novega pretisnega omota odtegnitvena krvavitev še ni končana.

Začetek jemanja zdravila Stediril-m

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov v zadnjem mesecu: Ženska mora začeti jemati zdravilo Stediril-m prvi dan naravnega ciklusa (to je prvi dan menstrualne krvavitve). Tablete lahko začne jemati tudi od 2. do 7. dne ciklusa, vendar je v tem primeru priporočljivo, da se med prvimi sedmimi dnevi jemanja uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije (npr. kondome, spermicid).

Predhodna uporaba drugega kombiniranega peroralnega kontraceptiva: Po možnosti mora ženska začeti jemati zdravilo Stediril-m dan zatem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar pa najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu

običajnega obdobja brez jemanja tablet ali zadnjemu dnevu jemanja neaktivnih tablet predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva.

Predhodna uporaba nekombinirane gestagenske metode (tableta, implantat, intrauterini dostavni sistem (IUS), injekcija):

- Ženska lahko kadarkoli preneha z jemanjem tablet, ki vsebujejo le gestagen; z jemanjem zdravila Stediril-m mora začeti naslednji dan.
- Z jemanjem zdravila Stediril-m mora začeti na dan odstranitve implantata ali IUS, ki vsebuje le gestagen.
- Z jemanjem zdravila Stediril-m mora začeti na dan, ko bi morala dobiti naslednjo injekcijo z gestagenom.

V vseh navedenih primerih je treba ženski svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Po splavu v prvem trimesečju: Ženska lahko takoj začne jemati zdravilo Stediril-m. Dodatna zaščita pred nosečnostjo ni potrebna.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju: Ker je takoj po porodu tveganje za tromboembolijo povečano, ženska z jemanjem zdravila Stediril-m ne sme začeti prej kot 28 dni po porodu (v primeru, da mati ne doji) oziroma splavu v drugem trimesečju. Ženski je treba svetovati, da naj med prvimi sedmimi dnevi jemanja tablet uporablja še dodatno nehormonsko metodo kontracepcije. Če je ženska že imela spolni odnos, je pred dejanskim začetkom jemanja zdravila Stediril-m treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska z jemanjem počakati do prve menstruacije. Glejte tudi poglavji 4.4 "*Venska tromboza in tromboembolija*" in 4.6.

Ravnanje pri pozabljenih tabletah

Če ženska pozabi jemati tablete, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša, še posebej, če se zaradi pozabljenih tablet podaljša obdobje brez jemanja tablet.

- Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja manj kot 12 ur, mora pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času.
- Če je ženska pozabila vzeti eno tableto in pri tem zamuja več kot 12 ur, ali če je pozabila vzeti več kot eno tableto, je zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko manjša. Ženska mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo v enem dnevu vzela dve tableti. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Naslednjih sedem dni mora uporabljati tudi dodatno nehormonsko metodo kontracepcije.

Če ženska med 7-dnevnim obdobjem, ko je potrebna dodatna nehormonska metoda kontracepcije, vzame zadnjo aktivno tableto iz enega pretisnega omota, mora z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota začeti takoj, ko porabi prejšnjega; med obema pretisnima omotoma ne sme biti premora. Na ta način se prepreči podaljšanje premora pri jemanju tablet, kar bi lahko povečalo tveganje za ovulacijo. Verjetnost za pojav odtegnitvene krvavitve med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota je majhna, vendar pa se v tem času lahko pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve. Če ženska po porabljenih tabletah iz drugega pretisnega omota nima odtegnitvene krvavitve, je pred nadaljnjim jemanjem tablet treba izključiti nosečnost.

Nasvet v primeru bruhanja in/ali driske

Če se pojavi bruhanje in/ali driska prej kot 4 ure po zaužitju tablete, obstaja možnost nepopolne absorpcije. V navedenem primeru je treba ravnati tako, kot je opisano v odstavku "*Ravnanje pri pozabljenih tabletah*". Vzeti je treba dodatno tableto iz rezervnega pretisnega omota.

Odložitev mesečne krvavitve

Če ženska želi mesečno krvavitev odložiti na poznejši čas, mora brez premora nadaljevati z jemanjem tablet zdravila Stediril-m iz novega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odlaga, dokler želi, vendar pa največ za čas jemanja tablet iz novega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Stediril-m nato nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez jemanja tablet.

Zdravljenje ginekoloških motenj

Endometrioza

Zdravljenje poteka nepretrgoma (neciklično) v obdobju 6 do 12 mesecev po 1 tableto na dan. Če se pojavi menstruaciji podobna krvavitev, lahko zdravnik odmerek poveča na 2 tableti ali redko na 3 tablete na dan.

Disfunkcijske krvavitve

Za urgentno zdravljenje akutne krvavitve je začetni odmerek 2 do 4 tablete na dan, dokler krvavitev ne preneha. Dnevni odmerek postopoma zmanjšujemo na 1 do 2 tableti in nadaljujemo z jemanjem, dokler ne preteče 21 dni zdravljenja. Uporabnice je treba opozoriti, da se pojavi krvavitev tri dni po prenehanju jemanja tablet.

V hujših in kroničnih primerih mora biti odmerjanje enako kot pri kontracepciji. Če se pojavi krvavitev, lahko povečamo odmerek na 2 tableti ali redko na 3 tablete na dan. Jemanje nadaljujemo 3 do 6 ciklusov.

Dismenoreja in menstrualne motnje

Odmerjanje je enako kot pri kontracepciji.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov (KPK) se v prisotnosti kateregakoli izmed spodaj navedenih stanj ne sme uporabljati. Če med uporabo KPK prvokrat pride do pojava kateregakoli od teh stanj, 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 prodromalna stanja (npr. angina pectoris in prehodna možganska ishemija).
- Prodromi tromboze, prisotni ali v anamnezi (npr. prehodna možganska ishemija, angina pectoris).
- Cerebrovaskularni insult, prisoten ali v anamnezi.
- Prisotnost resnega dejavnika ali več dejavnikov tveganja za pojav venske ali arterijske tromboze lahko prav tako predstavlja kontraindikacijo (glejte poglavje 4.4).
- Migrena z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi.
- Sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja.
- Huda bolezen jeter, prisotna ali v anamnezi, dokler se vrednosti testov delovanja jeter ponovno ne normalizirajo.
- Jetrni tumorji, prisotni ali v anamnezi (benigni ali maligni).
- Znane maligne bolezni, povzročene s steroidnimi spolnimi hormoni, ali sum na take bolezni (npr. spolnih organov ali dojk).
- Nediagnosticirane krvavitve iz nožnice.
- Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba zdravila Stediril-m skupaj z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

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

- *Bolezni obtočil*

Epidemiološke študije so pokazale, da se pogostnost pojavljanja VTE pri uporabnicah peroralnih kontraceptivov z majhno vsebnostjo estrogena ($< 50 \mu\text{g}$ etinilestradiola) giblje v območju od približno 20 do 40 primerov na 100.000 žensk-let, vendar se ta ocena tveganja spreminja glede na progestogen. Za primerjavo, pri ženskah, ki peroralnih kontraceptivov ne uporabljajo, se ta ocena giblje v območju od 5 do 10 primerov na 100.000 žensk-let. Uporaba kateregakoli kombiniranega peroralnega kontraceptiva je povezana s povečanim tveganjem za pojav venske tromboembolije (VTE) v primerjavi s tistimi, ki jih ne uporabljajo.

Povečano tveganje za pojav VTE je največje v prvem letu, ko ženska začne z uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva. To povečano tveganje je manjše od tveganja za pojav VTE, povezanega z nosečnostjo, ki je ocenjeno na 60 primerov na 100.000 nosečnosti. VTE je v 1-2 % primerov smrtna.

Skupno absolutno tveganje (incidenca) za pojav VTE pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel skupaj s $30 \mu\text{g}$ etinilestradiola, je približno 20 primerov na 100.000 žensk-let uporabe. Epidemiološke študije so povezale uporabo KPK tudi s povečanim tveganjem za pojav miokardnega infarkta, prehodne možganske ishemije in za kap.

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

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih/trombemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnega insulta lahko vključujejo:

- neobičajne bolečine v eni nogi in/ali otekanje ene noge,
- nenadno hudo bolečino v prsnem košu, ki se širi v levo roko ali pa ne,
- nenadno zasoplost,
- nenaden pojav kašlja,
- vrtoglavico,
- kolaps z žarišnim napadom ali brez njega,
- šibkost ali zelo izrazito odrevenelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa,
- motorične motnje,
- 'akutni' abdomen.

Tveganje za pojav venskega trombemboličnega zapleta pri uporabnicah KPK se povečuje s/z:

- staranjem;
- potrditvijo prisotnosti te težave v družinski anamnezi (venska tromboembolija, ki se je kadarkoli pojavila pri sestri ali bratu ali enem od staršev v relativno zgodnji starosti). V primeru suma na prirojeno nagnjenost je treba žensko pred odločitvijo o uporabi kateregakoli KPK po nasvet napotiti k specialistu;

- dolgotrajno imobilizacijo, obsežnim kirurškim posegom, kakršnikoli kirurškim posegom na nogah, ali z obsežno poškodbo. V teh primerih je priporočljivo prenehati z jemanjem tablet (v primeru načrtovanega kirurškega posega najmanj štiri tedne prej) s ponovnim jemanjem pa se ne sme začeti prej kot dva tedna po popolnem okrevanju;
- debelostjo (indeks telesne mase večji od 30 kg/m²);
- o možni vlogi krčnih žil in površinskega tromboflebitisa pri začetku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Tveganje za pojav arterijskih tromboemboličnih zapletov ali za pojav cerebrovaskularnega insulta pri uporabnicah KPK, se povečuje s/z:

- staranjem,
- kajenjem (ženskam, starejšim od 35 let, je treba izrecno svetovati naj ne kadijo, če želijo uporabljati KPK),
- dislipoproteinemijo,
- hipertenzijo,
- migreno,
- boleznijo srčnih zaklopk,
- atrijsko fibrilacijo.

V obdobju prvih šest tednov po porodu je treba upoštevati povečano tveganje za pojav tromboembolije (glejte poglavje 4.6).

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

Povečanje pogostnosti pojavljanja ali stopnje izraženosti migrene med uporabo KPK (ki je lahko prodrom cerebrovaskularnega insulta) je lahko vzrok za takojšnje prenehanje uporabe KPK.

Biokemijski dejavniki, ki bi lahko kazali na prirojeno ali pridobljeno nagnjenje za vensko ali arterijsko trombozo, vključujejo odpornost na aktiviran protein C (APC), hiperhomocisteinemijo, pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupus antikoagulant).

- *Tumorji*

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za pojav raka materničnega vratu pri dolgotrajnih uporabnicah KPK, vendar pa je še vedno prisotna polemika glede obsega, v katerem je to ugotovitev mogoče pripisati mešanim vplivom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, kot je na primer človeški papiloma virus (HPV).

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala, da je prisotno rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za diagnosticiranje raka dojk pri ženskah, ki trenutno uporabljajo KPK. Med potekom 10-letnega obdobja po prenehanju uporabe KPK prekomerno tveganje postopoma izginja. Ker je rak dojk pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je prekomerno število primerov diagnoz raka dojk pri trenutnih in novih uporabnicah KPK majhno glede na celokupno tveganje za pojav raka dojk. Te študije ne podajajo dokazov za vzročno povezanost.

Opažen vzorec povečanega tveganja je lahko posledica predhodne diagnoze raka dojk pri uporabnicah KPK, bioloških vplivov KPK, ali kombinacije obeh dejavnikov. Rakave bolezni dojk, diagnosticirane pri ženskah, ki so kadarkoli uporabljale ta sredstva, so običajno nahajajo v klinično manj napredovalem stanju kot rakave bolezni, diagnosticirane pri ženskah, ki teh sredstev niso nikoli uporabljale.

V redkih primerih so pri uporabnicah KPK poročali o benignih jetrnih tumorjih, še redkeje pa so poročali o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji privedli do življenjsko

ogrožajočih intraabdominalnih krvavitvev. Kadar se pri ženskah, ki jemljejo KPK, pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebušne votline, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati možnost prisotnosti tumorja na jetrih.

- *Psihiatrične motnje*

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

- *Druge bolezni*

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

Čeprav so o majhnih zvišanih krvnega tlaka poročali pri mnogih ženskah, ki so jemale KPK, pa so klinično pomembna zvišanja redka. Takojšnje prenehanje jemanja KPK je upravičeno samo v teh redkih primerih. V primeru, da se med uporabo KPK pri že obstoječi hipertenziji stalno zvišane vrednosti krvnega tlaka ali znatno zvišan krvni tlak ne odzivajo zadovoljivo na antihipertenzivno zdravljenje, je treba z uporabo KPK prenehati. Kadar je primerno, se z uporabo KPK lahko ponovno začne, če je mogoče z antihipertenzivnim zdravljenjem doseči normalne vrednosti krvnega tlaka.

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

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

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

Čeprav KPK lahko vplivajo na periferno odpornost na insulin in na toleranco za glukozo, ni nobenega dokaza za potrebo po spreminjanju načina zdravljenja pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki jemljejo majhne odmerke KPK. Kljub temu pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati, še posebno v začetnem obdobju jemanja KPK.

Med uporabo KPK so poročali o poslabšanju Crohnove bolezni in ulceroznem kolitisu.

Včasih lahko pride do pojava kloazme, zlasti pri ženskah s kloazmo gravidarum v anamnezi. Ženske, pri katerih je prisotno nagnjenje h kloazmi, se morajo med jemanjem KPK izogibati izpostavljanju soncu ali ultravijolični svetlobi.

To zdravilo vsebuje laktozo in saharozo. Ženske z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo ali fruktozo, odsotnost encima laktaze, malabsorpcija glukoze/galaktoze ali pomanjkanje saharoza-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvetovanje

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

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

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost KPK je lahko zmanjšana v primeru izpuščenega odmerka, bruhanja ali driske, ali ob sočasnem jemanju drugih zdravil.

Zmanjšan nadzor nad ciklusom

Pri uporabi vseh KPK lahko pride do pojava nerednih krvavitev (krvavi madeže ali vmesna krvavitev), še zlasti v prvih mesecih uporabe. Zato je ocena kakršnekoli neredne krvavitve smiselna le po prilagoditvenem obdobju, ki traja približno tri cikle.

Če so neredne krvavitve prisotne dalj časa, ali pa se pojavijo po do tedaj rednih ciklusih, je treba upoštevati vpletenost nehormonskih vzrokov, indicirani pa so ustrezni diagnostični ukrepi za izključitev malignosti ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo kiretažo.

Pri nekaterih ženskah lahko med obdobjem brez jemanja tablet odtegnitvena krvavitev izostane. Če je ženska KPK jemala skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, je malo verjetno, da je ženska noseča. Vseeno pa je v primeru, da ženska KPK ni jemala v skladu s temi navodili pred prvim izostankom odtegnitve krvavitve, ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, treba pred nadaljevanjem uporabe KPK nosečnost izključiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov je bila dokazana pri ženskah v rodni dobi. Uporaba pred nastopom prve menstrualne krvavitve ni indicirana.

Starejša populacija

Kombinirani peroralni kontraceptivi (KPK) niso indicirani za uporabo pri ženskah v obdobju po menopavzi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

• Medsebojno delovanje

Medsebojno delovanje med KPK in drugimi zdravili lahko neugodno vplivajo na kontraceptivno učinkovitost in/ali privede do vmesnih krvavitev zunaj obdobja običajnih menstruacij in/ali do neučinkovitosti kontraceptiva.

Ženske, ki jemljejo katerokoli izmed teh zdravil, morajo začasno poleg KPK uporabljati še metodo z mehansko pregrado ali katero drugo metodo kontracepcije. Uporaba dodatne nehormonske metode kontracepcije je priporočljiva še vsaj 7 dni po prenehanju uporabe zdravil, ki lahko povzročijo zmanjšanje serumske koncentracije KPK. Pri zdravilih, ki inducirajo jetrne encime, je treba v vsem obdobju trajanja sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili in še 28 dni po končanem sočasnem zdravljenju uporabljati metodo mehanske pregrade.

Če se sočasno zdravljenje zavleče preko obdobja, v katerem se je porabilo

21 tablet: tablete v pakiranju KPK, z jemanjem tablet iz naslednjega pakiranja KPK je treba začeti brez običajnega obdobja brez tablet.

21+7 tablet: hormone vsebujoče obložene tablete v škatlici KPK, bele obložene tablete brez hormonov je treba izpustiti in začeti z jemanjem naslednjega pakiranja KPK.

Presnova v jetrih: Lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravili, ki inducirajo jetrne mikrosomske encime, kar ima za posledico povečan očistek spolnih hormonov (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topirammat, felbamat, grizeofulvin in izdelki, ki vsebujejo zeliščni pripravek šentjanževke).

Tudi za proteaze HIV (npr. ritonavir) in nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) in njihove kombinacije, so poročali, da lahko povečajo presnovo v jetrih.

Troleandomicin lahko poveča tveganje za pojav intrahepatične holestaze med sočasnim jemanjem s KPK.

Peroralni kontraceptivi lahko motijo presnavljanje nekaterih drugih zdravil. Med sočasnim jemanjem PK so poročali o povečanih koncentracijah ciklosporina v plazmi. Ugotovili so, da KPK inducirajo presnavljanje lamotrigina, kar vodi do koncentracij lamotrigina v plazmi, ki so manjše od zdravih.

- **Laboratorijske preiskave**

Uporaba kontraceptivnih steroidov lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemijskimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, plazemske koncentracije (prenašalnih) proteinov, npr. globulina, na katerega se vežejo kortikosteroidi in lipidne/lipoproteinske frakcije, na parametre presnavljanja ogljikovih hidratov in na parametre strjevanja krvi ter fibrinolizo. Spremembe običajno ostanejo v mejah normalnih laboratorijskih območij.

Opomba: Za ugotavljanje potencialnega medsebojnega delovanja je treba prebrati informacije o zdravilu za tista zdravila, ki se uporabljajo sočasno.

- **Farmakodinamične interakcije**

Med kliničnimi preskušnji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), višja od 5-kratnika zgornje meje normale (ZMN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanja vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3).

Uporabnice zdravila Stediril-m morajo zato pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil preiti na drugo metodo kontracepcije (npr. samo progestagensko kontracepcijo ali nehormonsko metodo). Zdravilo Stediril-m lahko ponovno začnejo jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s temi kombinacijami zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Stediril-m ni indicirano za uporabo med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Stediril-m zanosi, mora jemanje zdravila Stediril-m nemudoma opustiti.

Vseeno pa obsežne epidemiološke študije ne kažejo na povečano tveganje za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Študije prav tako ne kažejo na povečano tveganje za pojav teratogenih učinkov zaradi nenamerne uporabe kontracepcijskih tablet med zgodnjo nosečnostjo.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Stediril-m nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Med uporabo etinilestradiola/levonorgestrela so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100)	Občasni (≥ 1/1.000 in < 1/100)	Redki (< 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Očesne bolezni			neprenašanje kontaktnih leč	
Bolezni prebavil	navzea bolečine v trebušni votlini	bruhanje driska		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema
Preiskave	povečanje telesne mase		zmanjšanje telesne mase	
Presnovne in prehranske motnje		zadrževanje tekočine		
Bolezni živčevja	glavobol	migrena		
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje spremembe razpoloženja	zmanjšanje libida	povečanje libida	
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk bolečine v dojkah	povečanje dojk	izloček iz dojk izloček iz nožnice	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji koprivnica	nodozni eritem multiformni eritem	

Pri ženskah, ki so uporabljale KPK, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4:

- motnje, povezane z vensko trombembolijo
- motnje, povezane z arterijsko trombembolijo
- hipertenzija
- jetrni tumorji
- Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, porfirija, sistemski eritematozni lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova horea, hemolitično-uremični sindrom, holestatična zlatenica

Med uporabnicami PK je pogostnost diagnoze raka dojk rahlo povečana. Ker je rak dojk pri ženskah, mlajših od 40 let, redko, je prekomerno število primerov majhno v primerjavi s celokupnim tveganjem za pojav raka dojk. Vzročna povezanost z uporabo KPK ni znana. Za nadaljnje podatke 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 kateremkoli 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

O resnih učinkih prevelikega odmerjanja niso poročali. Simptomi, ki jih lahko povzroči preveliko odmerjanje, so navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Specifičnega antidota ni, zdravljenje pa je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, hormonski sistemski kontraceptivi - gestageni in estrogeni, enofazna zdravila.
oznaka ATC: G03AA07

Mehanizem delovanja

Zdravilo Stediril-m je kombiniran peroralni kontraceptiv (KPK), ki vsebuje etinilestradiol (EE) in levonorgestrel. Dokazano je, da KPK delujejo tako, da zmanjšujejo izločanje gonadotropina ter s tem zavirajo delovanje jajčnikov. Nastali kontracepcijski učinek temelji na različnih mehanizmih, med katerimi je najpomembnejši zaviranje ovulacije.

Pri doslednem in pravilnem jemanju je verjetnost neučinkovitega delovanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov 0,1 % na leto. Pri običajnem jemanju pa je verjetnost neučinkovitega delovanja 5 % za vse peroralne kontraceptive. Učinkovitost večine kontracepcijskih metod je odvisna od njihove pravilne uporabe. Neučinkovitost delovanja je bolj verjetna v primeru izpuščenih odmerkov.

V nadaljevanju navedene nekontracepcijske koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov so podprte z obsežnimi epidemiološkimi študijami, v katerih so večinoma uporabljali kombinirane peroralne kontraceptive v odmerkih, večjih od 35 µg etinilestradiola ali 50 µg mestranola.

Vplivi na menstruacijo:

- rednejši menstruacijski ciklusi;
- manjša izguba krvi in manjša pojavnost anemije zaradi pomanjkanja železa;
- manjša pojavnost dismenoreje.

Vplivi, povezani z zaviranjem ovulacije:

- manjša pojavnost funkcionalnih ovarijskih cist;
- manjša pojavnost ektopičnih nosečnosti.

Druge nekontracepcijske koristi:

- manjša pojavnost fibroadenomov in fibrocistične bolezni dojk;
- manjša pojavnost akutne medenične vnetne bolezni;
- manjša pojavnost raka endometrija;

- manjša pojavnost raka jajčnikov;
- izboljšanje aken.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levonorgestrel

Absorpcija

Absorpcija levonorgestrela iz prebavil je hitra in popolna. Biološka uporabnost peroralnega odmerka je približno 100-odstotna. Največje serumske koncentracije doseže v približno 1 uri.

Porazdelitev

V serumu se levonorgestrel v glavnem veže na vezalni globulin za spolne hormone (SHBG) in v manjšem obsegu tudi na albumin. V prosti obliki je prisotna le manjša količina zdravila (1-2 %). Pri ponavljajočih se odmerkih se kopiči, stanje dinamičnega ravnovesja pa doseže v drugi polovici cikla zdravljenja.

Biotransformacija

Najpomembnejša presnovna pot je redukcija $\Delta 4$ -3-okso skupine in hidroksilacija na mestih 2α , 1β in 16β , ki ji sledi konjugacija. Večina metabolitov v krvi so sulfati $3\alpha,5\beta$ -tetrahidrolevonorgestrela.

Izločanje

Pri ponavljajočih se odmerkih znaša razpolovna doba terminalne dispozijske faze levonorgestrela približno 21 do 26 ur. Levonorgestrel in njegovi presnovki, predvsem v obliki glukuronidov, se v večji meri izločijo z urinom kot z blatom.

Etinilestradiol

Absorpcija

Absorpcija etinilestradiola iz prebavil je hitra in popolna. Biološka uporabnost je približno 40 do 60 %. Največje serumske koncentracije doseže v 1 do 2 urah.

Porazdelitev

Etinilestradiol se močno veže na serumske albumine (približno 98 %) in inducira povečanje serumskih koncentracij vezalnih globulinov za spolne hormone (SHBG).

Biotransformacija

Etinilestradiol je podvržen predsistemski konjugaciji (sluznica tankega črevesja, jetra) in enterohepatični cirkulaciji. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo z encimi citokroma P450. Pri presnovi nastane veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni v obliki prostih presnovkov ter v obliki glukuronidov in sulfatov.

Izločanje

Serumske vrednosti etinilestradiola se zmanjšujejo v dveh fazah. Končna razpolovna doba etinilestradiola je približno 16 do 18 ur. Presnovki se v večji meri izločajo z blatom kot z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tveganje za človeka je bilo predhodno ovrednoteno s študijami toksičnosti na živalih. Študije so bile izvedene tako z vsako posamezno učinkovino, etinilestradiolom in levonorgestrelom, kot s kombinacijo obeh.

Med študijami sistemske tolerance pri ponavljajočih se odmerkih niso odkrili učinkov, ki bi nakazovali nepričakovano tveganje za človeka.

Študije akutne toksičnosti ne kažejo tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov pri nenamernem vnosu večkratnih dnevni kontracepcijskih odmerkov.

Dolgotrajne študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so vrednotile možno tumorogeno delovanje, ne kažejo tumorogenega potenciala v primeru terapevtske uporabe pri ljudeh. Treba pa se je zavedati, da lahko spolni steroidi spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Študije embriotoksičnosti in teratogenosti etinilestradiola in vrednotenje učinkov kombinacije na plodnost samcev in samic, razvoj plodu, dojenje in sposobnost za razmnoževanje mladičev, ne kažejo tveganja za pojav neželenih učinkov pri priporočeni uporabi zdravila pri človeku. V primeru nenamerne uporabe po zanositvi je treba uporabo zdravila nemudoma prekiniti.

In vitro in *in vivo* študije, izvedene z etinilestradiolom in levonorgestrelom, ne kažejo na možnost mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K-25
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E553b)

obloga tablete:

saharoza
makrogol 6000
kalcijev karbonat (E170)
smukec (E553b)
povidon K-90
beli vosek
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Stediril-m je na voljo v škatli s pretisnim omotom (PVC/aluminijasta folija), ki vsebuje 21 obloženih tablet; pretisni omot je dodatno shranjen v aluminijastem ovoju, ki vsebuje sušilno sredstvo. Sušilnega sredstva se ne sme zaužiti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

H/92/01458/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.10.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 20.06.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.12.2022