

1. IME ZDRAVILA

Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter 60 mikrogramov/15 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 rumenih filmsko obloženih tablet:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mikrogramov gestodena in 15 mikrogramov etinilestradiola.
Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 40,118 mg laktoze monohidrata.

4 zelene placebo (neaktivne) filmsko obložene tablete:

Tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 37,26 mg brezvodne laktoze in 0,003 mg barvila sončno rumeno FCF.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivna tableta je rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 5,5 mm. Na eni strani ima vtisnjeno oznako »G43«, na drugi strani pa oznake nima.

Placebo tableta je zelena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm, brez vtisnjenih oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hormonski peroralni kontraceptiv.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pot uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine in v vrstnem redu, označenem na pretisnem omotu. Jemati je treba eno tableto na dan 28 zaporednih dni (1 aktivna rumena tableta enkrat dnevno prvih 24 dni, nato 1 zelena placebo tableta enkrat dnevno nadaljnje 4 dni) brez prekinitev med pakiranjmi. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi 2 do 3 dni po zadnji aktivni tableti in lahko traja do začetka uporabe naslednjega pakiranja.

Kako začeti jemati zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter:

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora tablete začeti jemati 1. dan svojega naravnega ciklusa (tj. prvi dan menstruacije).

Predhodna uporaba kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirani peroralni kontraceptiv, vaginalni obroček ali transdermalni obliž)

Ženska naj zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter začne jemati en dan po uporabljeni zadnji aktivni tableti (zadnja tableta, ki vsebuje učinkovino) kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki ga je uporabljala pred tem, in najkasneje en dan po običajnem premoru med jemanjem tablet ali placebo obdobju kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki ga je uporabljala pred tem. Če je ženska predhodno uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, mora zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter začeti jemati na dan njegove odstranitve, najkasneje pa takrat, ko bi bila na vrsti naslednja aplikacija.

Predhodna uporaba nekombinirane progestagenske metode (tabletk, ki vsebuje samo progestagen, injekcije, vsadki) ali intrauterinoga sistema, ki sprošča progestagen (IUS)

Ženska lahko jemanje tablet, ki vsebujejo samo progestagen, kadar koli prekine (če ima vsadek ali IUS, tabletk začne jemati na dan njegove odstranitve, v primeru injiciranja pa na dan, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija). Vendar pa mora v vseh teh primerih v prvih 7 dneh jemanja tablet uporabljati dodatno pregradno metodo.

Po splavu v prvem trimesečju

Ženska lahko zdravilo začne jemati takoj. V tem primeru dodatni kontracepcijski ukrepi niso potrebni.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju

Ženskam je treba svetovati, da zdravilo začnejo jemati 21 do 28 dni po porodu ali splavu v drugem trimesečju. Če začnejo kasneje, jim je treba svetovati uporabo dodatne pregradne metode v prvih 7 dneh. Če pa je ženska že imela spolni odnos, je pred dejanskim začetkom jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska z jemanjem počakati do prve menstruacije.

Za ženske, ki dojijo, glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Učinkovitost kontraceptiva se lahko zmanjša, če uporabnica pozabi vzeti rumeno tableto, zlasti na začetku uporabe pakiranja.

Če ženska vzame tableto **manj kot 12 ur** prepozno, kontracepcijska zaščita ni zmanjšana. Tableto mora ženska vzeti takoj, ko se spomni, naslednje tablete pa jemlje spet ob običajnem času.

Če ženska vzame tableto **več kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet temelji na naslednjih dveh osnovnih pravilih:

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

V vsakodnevni praksi so nasveti naslednji:

1.–7. dan

Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Poleg tega mora naslednjih 7 dni uporabljati dodatno pregradno metodo, kot je kondom. Če je v predhodnih 7 dneh uporabnica imela spolne odnose, je nosečnost možna. Več ko je pozabljenih tablet in bližje ko je obdobje placeba, višje je tveganje za nosečnost.

8.–14. dan

Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Naslednje tablete mora vzeti ob običajnem času. Če je ženska tablete pravilno jemala 7 dni pred prvo pozabljeno tableto, dodatna kontracepcijska zaščita ni potrebna. Če pa je pozabila vzeti več kot 1 tableto, je treba ženski svetovati dodatno zaščito za naslednjih 7 dni.

15.– 24. dan

Zaradi prihajajočega placebo obdobja obstaja tveganje za zmanjšano zanesljivost zaščite. S prilagajanjem urnika jemanja tablet pa je vseeno mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od naslednjih dveh možnosti dodatna kontracepcijska zaščita ni potrebna, in sicer pod pogojem, da je ženska 7 dni pred pozabljeno tableto vse tablete pravilno jemala. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh uporabljati tudi dodatno zaščito.

1. Uporabnica mora zadnjo pozabljeno tableto vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Naslednje tablete nato vzame ob običajnem času, dokler ne porabi aktivnih tablet. 4 placebo tablete iz zadnje vrste se zavržejo. Takoj je treba začeti uporabljati naslednji pretisni omot. Verjetnost za pojav odtegnitvene krvavitve med jemanjem aktivnih tablet iz drugega pakiranja je majhna, vendar pa se v tem času lahko pojavi krvavkast izcedek ali vmesna krvavitev.
2. Ženska lahko tudi prekine jemanje aktivnih tablet iz trenutnega pretisnega omota. Nato mora 4 dni jemati placebo tablete iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je tablete pozabila, in nato nadaljevati z naslednjim pretisnim omotom.

Če je ženska pozabila vzeti tableto in nato nima odtegnitvene krvavitve v fazi jemanja placebo tablet, obstaja možnost nosečnosti.

Nasvet v primeru gastrointestinalnih motenj:

V primeru hudih gastrointestinalnih motenj (npr. bruhanje ali driska) absorpcija morda ne bo popolna in bodo potrebni dodatni kontracepcijski ukrepi. Če se bruhanje pojavi 3–4 ure po zaužitju tablet, je treba čim prej vzeti novo (nadomestno) tableto. Če je možno, je novo tableto treba vzeti v roku 12 ur po tem, ko se tablete običajno jemljejo. Če je preteklo več kot 12 ur, velja nasvet glede pozabljenih tablet, ki je opisan v poglavju 4.2 »Ravnanje v primeru izpuščenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega urnika jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto/dodatne tablete iz drugega pretisnega omota.

Kako zamakniti odtegnitveno krvavitev

Če ženska želi zamakniti menstruacijo, naj nadaljuje z novim pretisnim omotom zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter, ne da bi vzela placebo tablete iz trenutnega pakiranja. Zamik je možen za poljubno število dni, dokler ne zmanjka aktivnih tablet v drugem pakiranju. V tem času se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavkast izcedek. Redno jemanje zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter se nato nadaljuje po fazi s placebo tabletami.

Če ženska želi menstruacijo zamakniti na drug dan v tednu, lahko skrajša naslednjo fazo s placebo tabletami za poljubno število dni. Krajši ko je interval, večja je verjetnost, da se odtegnitvena krvavitev ne bo pojavila, se bosta pa vmesna krvavitev in krvavkast izcedek pojavila v času jemanja tablet iz naslednjega pakiranja (kot pri zamiku menstruacije).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prvič pojavi eno od naslednjih stanj, je treba jemanje zdravila takoj prekiniti:

- preobčutljivost za učinkovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE):
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulantami) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism]);
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S;
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4);
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4);
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism);

- arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pektoris);
- cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack));
- znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
- napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi;
- veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija;
- dokazan maligni tumor dojke ali sum nanj;
- karcinom endometrija ali katera koli druga vrsta dokazanega tumorja, odvisnega od estrogena, oziroma sum nanj;
- adenom ali karcinom jeter, huda bolezen jeter, dokler ni vzpostavljena normalna funkcija jeter;
- huda ledvična insuficienca ali akutna ledvična odpoved;
- nediagnosticsirana genitalna krvavitev;
- pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, če je povezan s hudo hipertrigliceridemijo.

Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba z žensko pogovoriti o primernosti uporabe zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter. Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj ali dejavnikov tveganja je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom o tem, ali je treba uporabo zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter prekiniti.

Bolezni obtočil

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za venske tromboembolije (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

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

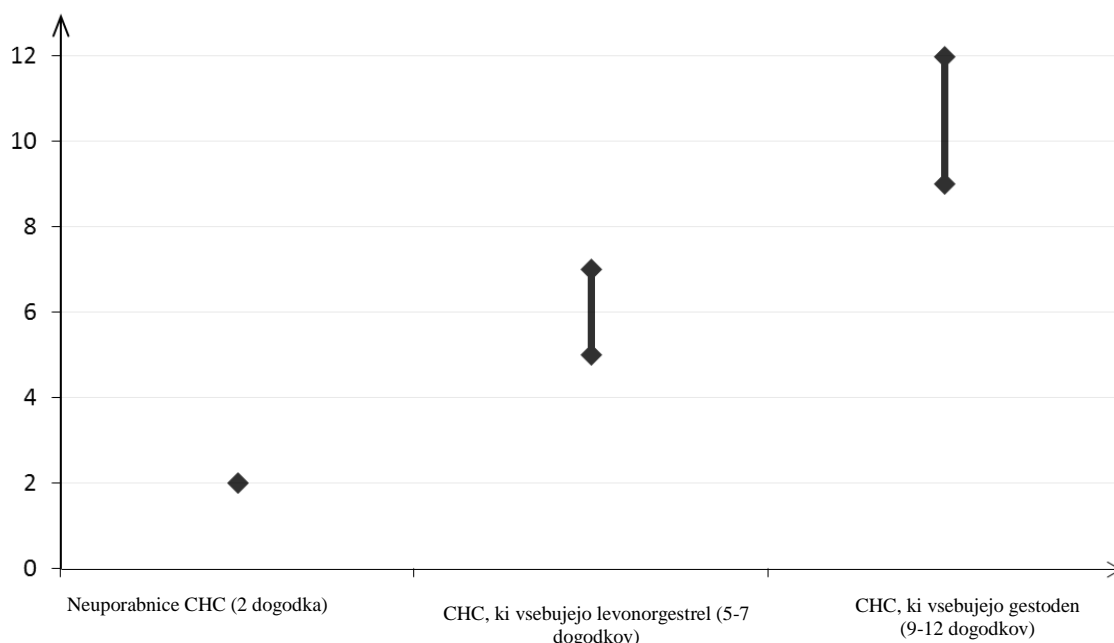
Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo gestoden; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

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

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

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu

Število dogodkov
VTE



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

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

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
-------------------	--------

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

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

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

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

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

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

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

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- otekllost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

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

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

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

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

Dejavniki tveganja za ATE

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

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na 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, sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

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

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, 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 (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

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

Ginekološki rak

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za raka materničnega vratu pri dolgoročnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov (> 5 let), vendar pa so še vedno prisotne polemike o tem, do katere mere je mogoče to ugotovitev pripisati vplivom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, kot je humani papiloma virus (HPV).

Metaanaliza podatkov iz 54 mednarodnih študij je pokazala, da je pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane kontraceptive, relativno tveganje za odkritje raka dojke nekoliko povečano (relativno tveganje = 1,24).

Povečano tveganje postopoma izzveni med 10-letnim obdobjem po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo ali so uporabljale kombinirani peroralni kontraceptiv, glede na splošno tveganje za pojav raka dojke majhno. Študije ne navajajo vzrokov. Opaženi vzorec večjega tveganja za odkritje raka dojke je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki uporabljajo kombinirani peroralni kontraceptiv, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Rak dojke, diagnosticiran pri ženskah, ki stalno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je klinično manj napredoval kot rak, diagnosticiran pri ženskah, ki teh kontraceptivov niso nikoli uporabljale. Ob uporabi višjih odmerkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov (0,05 mg etinilestradiola) je tveganje za raka maternične sluznice in jajčnikov zmanjšano. Ni bilo še potrjeno, ali to velja tudi za nižje odmerke kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Tumorji jeter

V redkih primerih so poročali o benignih tumorjih jeter in v še bolj redkih primerih o malignih tumorjih jeter pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili življenjsko nevarno intraabdominalno krvavitev.

Glavoboli

V primeru pojava ali poslabšanja migrene ali pojava nenavadnega, ponavljajočega se, persistirajočega ali hudega glavobola je treba uporabo zdravila opustiti in odkriti vzrok.

Drugo

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.

Pri ženskah, ki imajo hipertrigliceridemijo ali imajo hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi, obstaja povečano tveganje za pankreatitis, če uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive.

Pri veliko ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o majhnih povišanjih krvnega tlaka, klinično pomembna zvišanja krvnega tlaka pa so redka. Samo v teh redkih primerih je treba uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov nemudoma prekiniti. Če se ob predhodni hipertenziji v času jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov stalno zvišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno zvišanje krvnega tlaka ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba kombinirane peroralne kontraceptive prenehati uporabljati. Z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov je dovoljeno nadaljevati, kadar se z antihipertenzivnim zdravljenjem lahko dosežejo normalne vrednosti krvnega tlaka (če je primerno).

Poročali so o pojavu ali poslabšanju naslednjih stanj v nosečnosti in med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, toda ni prepričljivih dokazov o povezavi z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov: zlatenica in/ali pruritus, povezan s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horea, gestacijski herpes, z otosklerozo povezana izguba sluha.

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema. Akutne ali kronične motnje delovanja jeter lahko zahtevajo prekinitev uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se markerji jetrne funkcije ne vrnejo na normalno vrednost. V primeru ponovnega pojava holestatske zlatenice in/ali s holestazo povezanega pruritusa, ki se je pred tem pojavljal med nosečnostjo ali uporabo spolnih steroidov, je treba uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti.

Čeprav kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na periferno inzulinsko rezistenco in toleranco za glukozo, ni dokaza, da bi bilo treba spremeniti terapevtski režim pri sladkornih bolnicah, ki jemljejo majhne odmerke kombiniranih peroralnih kontraceptivov (ki vsebujejo < 0,05 mg etinilestradiola). Vendar pa je treba sladkorne bolnice skrbno spremljati, zlasti v začetnem obdobju jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

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

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah, ki imajo *chloasma gravidarum* v anamnezi. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, naj se v času jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov ne izpostavljajo soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter 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 Gedeon Richter v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

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

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

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša, na primer, v primeru pozabljenih tablet (glejte poglavje 4.2), gastrointestinalnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšan nadzor ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavi neredna krvavitev (krvavkast izcedek ali vmesna krvavitev), zlasti v prvih mesecih uporabe. Zato je ocena nerednih krvavitev smiselna le po prilagoditvenem intervalu, ki traja približno tri cikle.

Če nepravilnosti krvavitev ne prenehajo ali se pojavijo po rednih ciklih, je treba razmisliti o nehormonskih vzrokih in izvesti ustrezne diagnostične ukrepe, da se izključijo malignosti ali nosečnost. Ti ukrepi lahko vključujejo kiretažo.

Možno je, da se pri nekaterih ženskah v placebo obdobju odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Če je ženska kombinirane peroralne kontraceptive jemala po navodilih iz poglavja 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa kombiniranih peroralnih kontraceptivov pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve zaporedni odtegnitveni krvavitvi, je treba izključiti nosečnost, preden lahko nadaljuje z uporabo teh kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Zvišanje ALT

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 transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 40,118 mg laktoze monohidrata v eni aktivni tableti in 37,26 mg brezvodne laktoze v eni placebo tableti. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Placebo tableta vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Pri sočasnem predpisovanju drugih zdravil je treba upoštevati podatke o možnih interakcijah teh zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, lahko poveča tveganje zvišanja ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil, morajo zato uporabnice zdravila

Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcijo, ki vsebuje le progestagen, ali nehormonske metode). Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter se lahko začne ponovno jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s to kombinacij zdravil.

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter

Lahko pride do medsebojnega delovanja z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in povzroči vmesno krvavitev in/ali neučinkovitost kontraceptiva.

Zdravljenje

Indukcijo encimov je mogoče opaziti že po nekaj dnevih zdravljenja. Maksimalna indukcija encimov je običajno opažena po nekaj tednih. Po prenehanju jemanja zdravil je indukcija encimov lahko prisotna še približno 4 tedne.

Kratkoročno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati pregradno metodo ali drugo metodo kontracepcije. Pregradno metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega jemanja drugih zdravil in še 28 dni po zadnjem odmerku.

Če zdravljenje traja dlje kot do konca aktivnih tablet v pakiranju kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba placebo tablete zavreči in takoj začeti uporabljati naslednje pakiranje kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Dolgoročno zdravljenje

Za ženske, ki se dolgoročno zdravijo z učinkovinami, ki inducirajo encime, je priporočljiva uporaba druge zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

Literaturni podatki navajajo medsebojna delovanja, opisana v nadaljevanju.

Snovi, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), npr.

barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila za HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) ter verjetno tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid in pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Tveganje za zmanjšanje učinkovitosti kontraceptivov v času zdravljenja in en ciklus po prenehanju zdravljenja z modafinilom.

Snovi s spremenljivimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Ob sočasnem dajanju kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko več kombinacij zaviralcev proteaze HIV in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami zaviralcev HCV, poviša ali zniža plazemske koncentracije estrogena ali progesterona. Neto učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Zato je treba pri sočasnem predpisovanju drugih zdravil za HIV/HCV upoštevati podatke o možnih interakcijah teh zdravil ter morebitna s tem povezana priporočila. V primeru kakršnega koli dvoma morajo ženske, ki jemljejo zaviralce proteaze ali nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze, uporabiti dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

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

Klinična pomembnost potencialnih interakcij z zaviralci encimov še ni znana.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko zviša plazemske koncentracije estrogena ali progesterona ali obojega.

Odmerki etorikoksiba 60 do 120 mg/dan dokazano povečujejo plazemske koncentracije etinilestradiola za 1,4-krat do 1,6-krat, kadar se uporabljajo skupaj s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo 0,035 mg etinilestradiola.

Vpliv zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter na druga zdravila

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo določenih drugih učinkovin. Temu primerno se lahko koncentracije v plazmi in tkivih povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

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

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na rezultate določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemijskimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, plazemskimi ravnimi (transportnih) beljakovin, kot so globulin, ki veže kortikosteroide, in frakcije lipidov/lipoproteinov, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije ter fibrinolize. Spremembe običajno ostajajo znotraj normalnih okvirov preiskave.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter med nosečnostjo ni indicirano.

Klinično in v nasprotju z dietilstilbestrolom lahko na podlagi rezultatov številnih epidemioloških študij trenutno ovržemo tveganje za malformacije, kadar se estrogen na začetku nosečnosti uporablja sam ali v kombinaciji.

Poleg tega tveganja za spolno diferenciacijo ploda (zlasti ženske) in tveganja, prisotnega pri starejših, visoko androgenih progestagenih, ne gre povezovati z najnovejšimi progestageni (kot je v tem zdravilu), ki so precej manj androgeni, ali pa sploh niso androgeni.

Posledično nosečnosti, če se odkrije v času jemanja estrogena in progestagena, ni treba nujno prekiniti.

Pri ponovni uvedbi zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj zmanjšujejo količino in spreminjajo sestavo materinega mleka. V času dojenja to zdravilo ni priporočljivo, saj estrogen in progestagen prehajata v materino mleko. Te količine lahko vplivajo na otroka.

Če uporabnica želi dojiti, se priporoča druga metoda kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V obdobju zdravljenja s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi so bili opaženi naslednji neželeni učinki.

Za resne neželene učinke glejte poglavje 4.4.

Uporaba katerega koli kombiniranega peroralnega kontraceptiva poveča tveganje venske tromboembolije. Za informacije o tveganju glede na vrsto kombiniranega peroralnega kontraceptiva in tveganju arterijske tromboembolije glejte poglavje 4.4.

V kliničnih preskušanjih je bila pri 15 % bolnic opažena amenoreja (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnicah v kliničnih preskušanjih III. faze in v času spremljanja zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, so bili glavobol, migrena, krvavitve in krvavkast izcedek.

Pri jemanju kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali tudi o drugih neželenih učinkih:

Organski sistem	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 z vaginalno kandidozo			

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				jetrni adenom, hepatocelularni karcinom
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične/anafilaktoidne reakcije z zelo redkimi primeri urtikarije, angioedema, cirkulatorne insuficience, respiratorne insuficience	agracija sindroma sistemnega eritematoznega lupusa
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan ali povečan apetit, nenormalni lipidi, vključno s hipertrigliceridem ijo	glukozna intoleranca	agracija porfirije
Psihiatrične motnje	nihanje razpoloženja, vključno z depresijo, motnjami libida			
Bolezni živčevja	anksioznost, vrtoglavica glavobol			agracija horeje
Očesne bolezni			neprenašanje kontaktnih leč	optični nevritis, tromboza žilja mrežnice
Žilne bolezni		hipertenzija migrena	venska trombembolija ali arterijska trombembolija	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu	krči v trebuhu, otekanje		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestatska zlatenica	holelitiaza, holestaza*
Bolezni kože in podkožja	akne	izpuščaj, kloazma (melazma), ki je lahko trdovratna, hirsutizem, alopecija	nodozni eritem	multiformni eritem
Bolezni sečil				hemolitično uremični sindrom

Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, občutljivost dojk, izcedek iz dojk, dismenoreja, vaginalni izcedek, nenormalni menstruacijski cikel, ektropij			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine/edem			
Preiskave	povečanje ali zmanjšanje telesne mase			

*Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko poslabšajo predhodno obstoječo holelitiazo in holestazo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in tromboembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo, pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 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

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

Po uporabi velikih odmerkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov resni neželeni učinki niso bili opaženi. Splošne izkušnje pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov kažejo, da so simptomi, ki se v takih primerih pogosto pojavijo: navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla vaginalna krvavitev.

Antidota ni, zdravljenje pa je v celoti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestageni in estrogeni, enofazna zdravila (zdravila za boleznj sečil in spolovil ter spolni hormoni), oznaka ATC: G03AA10

Enofazni kombinirani peroralni kontraceptiv.

Nepopravljeni Pearlov indeks: 0,24 (21.521 ciklusov) 95-% IZ je [0,04; 0,57]

Kontracepcijska učinkovitost zdravila Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter izhaja iz treh komplementarnih aktivnosti:

- na osi hipotalamus-hipofiza z zaviranjem ovulacije,
- na sluznici materničnega vratu, ki postane neprepustna za prehajanje semenčic,
- na endometriju, ki postane neprimeren za nidacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se jemlje peroralno in se hitro ter v celoti absorbira. Po uporabi odmerka 15 µg je maksimalna plazemska koncentracija 30 pg/ml dosežena v 1 uri do 1,5 ure. Etinilestradiol je deležen pomembnega učinka prvega prehoda v jetrih, s precejšnjimi razlikami med posamezniki. Absolutna biološka uporabnost je približno 45 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve etinilestradiola je 15 l/kg, vezava na plazemske beljakovine pa je približno 98 %. Etinilestradiol inducira sintezo SHBG in CBG v jetrih. Pri jemanju 15 µg etinilestradiola koncentracija SHBG v plazmi preide s 86 na približno 200 nmol/l.

Biotransformacija

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

Izločanje

Razpolovna doba očistka etinilestradiola je približno 15 ur. Samo majhen del etinilestradiola se izloči v nespremenjeni obliki. Presnovki etinilestradiola se izločijo z urinom in žolčem v razmerju 4 : 6.

Stanje ravnovesja

Ravnovesje je doseženo v drugi polovici zdravljenja, koncentracija etinilestradiola v serumu pa se akumulira za faktor 1,4 do 2,1.

Gestoden

Absorpcija

Gestoden se jemlje peroralno in se hitro ter v celoti absorbira. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %. Po uporabi enojnega peroralnega odmerka 60 µg je maksimalna plazemska koncentracija 2 ng/ml dosežena v približno 1 uri. Plazemske koncentracije so močno odvisne od koncentracij SHBG.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 1,4 l/kg po uporabi enojnega odmerka 60 µg. Gestoden se veže na plazemski albumin do 30 %, na SHBG pa 50 do 70 %.

Biotransformacija

Gestoden se v celoti presnovi. Presnovni očistek je približno 0,8 ml/min/kg po enojnem odmerku 60 µg. Neaktivni presnovki se izločijo z urinom (60 %) in blatom (40 %).

Izločanje

Navidezna razpolovna doba očistka je približno 13 ur. Če se gestoden uporablja skupaj z etinilestradiolom, se podaljša na 20 ur.

Stanje ravnovesja

Po ponavljajoči se uporabi kombinacije gestodena in etinilestradiola se plazemske koncentracije povečajo za faktor 2 do 4.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije so bile izvedene za vsako sestavino in njeno povezavo.

Študije toksičnosti na živalih ne kažejo tveganja akutne sekundarne manifestacije zaradi nenamernega prevelikega odmerjanja.

Študije splošne tolerance s ponavljajočimi se odmerjanji niso pokazale učinkov, ki bi lahko pomenili nepričakovano tveganje za človeka.

Dolgoročne študije kancerogenosti s ponavljajočimi se odmerki ne kažejo kancerogenega potenciala. Treba pa se je zavedati, da lahko spolni steroidi spodbujajo razvoj nekaterih tkiv v hormonsko odvisnih tumorjih.

Študije teratogenosti ne kažejo posebnega tveganja, če se pripravki s kombinacijo estrogena in progestagena uporabljajo pravilno, vendar pa je treba jemanje nemudoma prekiniti, če je ženska na začetku nosečnosti.

Študije mutagenosti ne kažejo mutagenega potenciala etinilestradiola in gestodena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (aktivno):

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
kalijev metakrilat in divinilbenzen, kopolimer
magnezijev stearat

Filmska obloga (aktivna) – Opadry II Yellow 31K32378:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
kinolinsko rumeno (E104)

Jedro tablete (placebo):

mikrokristalna celuloza
brezvodna laktoza
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga (placebo) – Opadry II Green 85F21389:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
indigotin (E132)
kinolinsko rumeno (E104)
črni železov oksid (E172)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Gestoden/etinilestradiol Gedeon Richter 60 mikrogramov/15 mikrogramov filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz prozornega PVC/aluminijaste folije. Vsak pretisni omot je v laminirani aluminijasti vrečki. Pretisni omoti v vrečkah so pakirani v kartonski škatli, v kateri so tudi navodila za uporabo, etui za shranjevanje in tedenske nalepke.

Velikosti pakiranja:

1 × 24 + 4 filmsko obložene tablete

3 × 24 + 4 filmsko obložene tablete

6 × 24 + 4 filmsko obložene tablete

13 × 24 + 4 filmsko obložene tablete

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budimpešta

Madžarska

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

H/18/02501/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 14. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.05.2019