

1. IME ZDRAVILA

Rozetta 150 mikrogramov/30 mikrogramov filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

21 belih do umazano belih, filmsko obloženih tablet:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje

150 mikrogramov dezogestrela,

30 mikrogramov etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 64,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrat).

7 zelenih placebo filmsko obloženih tablet (neaktivnih):

te tablete ne vsebujejo zdravilne učinkovine.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 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.

Tableta z zdravilno učinkovino je bela do umazano bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 6 mm ter znakom P8 na eni strani in RG na drugi.

Tableta s placebom je zelena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom približno 6 mm ter brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Rozetta 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 Rozetta 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

Kako jemati zdravilo Rozetta

Tablete je treba jemati vsak dan v zaporedju, navedenem na pakiranju, ob približno istem času. Jemanje tablet je neprekinjeno. V 28 zaporednih dnevih se vsak dan vzame ena tableta. Vsako naslednje pakiranje se začne, ko se porabi zadnja tableta iz prejšnjega pakiranja. Odtegnitvena krvavitev se navadno začne 2–3 dni po začetku jemanja tablet s placebom in ni nujno, da se konča pred začetkom jemanja naslednjega pakiranja.

Kako začeti jemati zdravilo Rozetta

Brez predhodnega jemanja hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Tablete je treba začeti jemati prvi dan normalnega menstrualnega cikla (tj. prvi dan, ko se pojavi menstrualna krvavitev). Tablete se lahko začnejo jemati tudi 2.–5. dan, vendar se v prvih 7 dneh jemanja tablet v prvem menstruacijskem ciklu priporoča sočasna uporaba pregradne metode.

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK), kombiniranega kontracepcijskega nožničnega obročka ali transdermalnega obliža)

Najbolje je, da ženska zdravilo Rozetta začne jemati prvi dan po zadnji aktivni tableti (zadnji tableti, ki vsebuje zdravilno učinkovino) predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva in najpozneje na dan po običajnem presledku brez tablet ali po zadnji tableti prejšnjega kombiniranega peroralnega kontraceptiva s placebom.

Če je ženska uporabljala nožnični obroček ali transdermalni obliž, je najbolje, da začne zdravilo Rozetta jemati na dan odstranitve in najpozneje, ko bi bil čas za uporabo novega obročka ali obliža.

Prehod z zdravil, ki vsebujejo samo progestogen (tablete, injekcije, implantati, ki vsebujejo samo progestogen), ali materničnega vložka, ki sprošča progestogen (IUV)

Ženska tablete, ki vsebujejo samo progestogen lahko zamenja kadar koli (implantat ali IUV na dan odstranitve; injekcije, ko je čas za naslednje injiciranje), vendar pa je treba ženskam v vseh primerih svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet uporabljajo tudi pregradno metodo.

Po splavu v prvem trimesečju

Tablete je treba začeti jemati takoj. V tem primeru niso potrebni nobeni dodatni kontracepcijski ukrepi.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju

Za doječe matere – glejte poglavje 4.6.

Ženski je treba svetovati, naj začne tablete jemati 21–28 dni po porodu ali splavu v drugem trimesečju. Če začne tablete jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj v prvih 7 dneh jemanja tablet uporablja tudi pregradno metodo. Če je že imela spolni odnos, je treba pred začetkom jemanja tablet izključiti nosečnost ali počakati na prvo menstrualno krvavitev.

Pozabljene tablete

Pozabljene zelene tablete vsebujejo placebo, zato niso potrebni nobeni ukrepi. Treba pa jih je zavreči, da se faza jemanja tablet s placebom nenamerno ne podaljša. Naslednji nasvet velja samo za pozabljene tablete z zdravilno učinkovino (bele tablete).

Če ženska pozabi vzeti tableto v manj kot 12 urah, se kontracepcijska zaščita ne zmanjša. Ženska naj izpuščeno tableto vzame, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem kot običajno.

Če ženska pozabi vzeti tableto več kot 12 ur, se lahko kontracepcijska zaščita zmanjša. V primeru izpuščenih tablet je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. Nепrekinjeno jemanje tablet se ne sme prekiniti za več kot 7 dni.
2. Za doseganje zadostnega zaviranja osi hipotalamus-hipofiza-jajčniki je potrebno 7-dnevno neprekinjeno jemanje tablet.

Zato se lahko v vsakdanji praksi dajo naslednji nasveti:

1. teden

Ženska naj zadnjo pozabljeno tableto vzame, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti hkrati. Potem naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Naslednjih 7 dni naj sočasno uporablja pregradno metodo, npr. kondom. Če je imela ženska v 7 dneh pred tem spolni odnos, je treba upoštevati možnost nosečnosti. Več tablet ko ženska pozabi in bližje ko so redni fazi jemanja tablet s placebom, večja je možnost zanositve.

2. teden

Ženska naj zadnjo pozabljeno tableto vzame, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti hkrati. Potem naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je tablete 7 dni pred pozabljeno tableto jemala na pravilen način, dodatni kontracepcijski ukrepi niso potrebni. Če to ne drži

ali je bila pozabljena več kot 1 tableta, je treba ženski svetovati, naj 7 dni uporablja drugo kontracepcijsko metodo.

3. teden

Zaradi prihajajočega 7-dnevnega jemanja tablet s placebom je zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšana. Zmanjšanje kontracepcijske zaščite se lahko prepreči s prilagajanjem vnosa tablet. Če je ženska tablete 7 dni pred pozabljeno tableto jemala na pravilen način, ni treba uvesti dodatnih kontracepcijskih ukrepov, z upoštevanjem ene izmed spodnjih alternativ. V nasprotnem primeru je treba ženski svetovati, naj upošteva prvo izmed alternativ in v naslednjih 7 dnevih uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska naj zadnjo pozabljeno tableto vzame, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti 2 tableti naenkrat. Potem naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi tablet z zdravilno učinkovino. Sedem zelenih tablet (tablet s placebom) je treba zavreči. Takoj je treba začeti z naslednjim pretisnim omotom. Malo verjetno je, da bo prišlo do menstrualne krvavitve pred porabo vseh tablet iz drugega pretisnega omota, lahko pa se med jemanjem tablet pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev.
2. Ženski lahko tudi svetujete, naj preneha jemati aktivne tablete iz trenutnega pretisnega omota. V tem primeru naj do 7 dni jemlje zelene tablete (tablete s placebom), pri čemer je treba vključiti dneve, ko je ženska pozabila vzeti tablete, potem pa naj nadaljuje z naslednjim pretisnim omotom.

Če je ženska pozabila vzeti tablete in v prvem normalnem obdobju jemanja tablet s placebom ni dobila menstruacije, je treba razmisliti o možnosti zanositve.

Previdnostni ukrepi pri bruhanju ali hudi diareji

Če se 3–4 ure po zaužitju tablete pojavi bruhanje ali huda diareja, se morda tableta ne absorbira popolnoma. Če se bruhanje pojavi 3–4 ure po zaužitju tablete z zdravilno učinkovino, je treba čim prej vzeti novo (nadomestno) tableto. Novo tableto je treba vzeti v 12 urah od običajnega časa jemanja, če je to mogoče. Pri tem veljajo previdnostni ukrepi glede pozabljenih tablet, opisani v poglavju 4.2 »Pozabljene tablete«. Če ženska ne želi spremeniti običajnega jemanja tablet, mora nujno vzeti dodatno tableto oz. tablete iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če želi ženska odložiti menstruacijo, mora nadaljevati z novim pretisnim omotom zdravila Rozetta brez presledka s placebom. To se lahko med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota nadaljuje, kolikor časa ženska želi. Med zamikom menstruacije se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Redno jemanje zdravila Rozetta se nadaljuje po običajnem sedemdnevem presledku s placebom.

Če želi ženska menstruacijo prestaviti na drug dan v tednu, ji svetujte, naj naslednji presledek s placebom skrajša za toliko dni, kolikor želi. Krajši kot je presledek, večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in da bo imela med jemanjem naslednjega pretisnega omota vmesno krvavitev in krvave madeže (tako kot pri prestavitvi menstruacije).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost desogestrela pri mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katero koli izmed naslednjih stanj pojavi med prvim jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti:

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - o venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism])
 - o 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
 - o velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - o veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - o arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - o cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka [TIA - transient ischaemic attack])
 - o znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - o napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - o 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
- pankreatitis ali anamneza pankreatitisa, v povezavi s hudo hipertrigliceridemijo;
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti;
- prisotnost ali anamneza jetrnih tumorjev (benignih ali malignih);
- znane maligne bolezni, ki jih povzročijo spolni hormoni, ali sum nanje (npr. na spolnih organov ali dojkah);
- nediagnosticirana krvavitev iz nožnice;
- hiperplazija endometrija;
- potrjena nosečnost ali sum nanjo;
- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Rozetta pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Rozetta prekiniti.

Motnje v delovanju obtočil

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Uporaba katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva predstavlja povečano tveganje za VTE v primerjavi z neuporabnicami. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Rozetta, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Rozetta, 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.

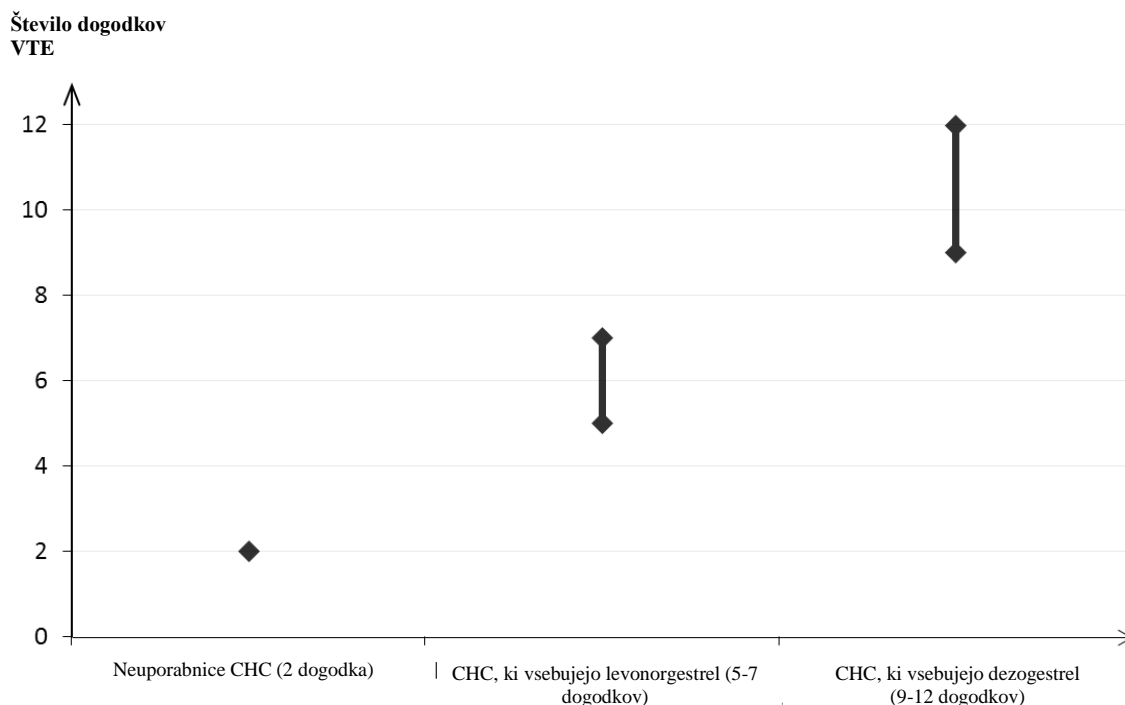
Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

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 dezogestrel; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

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

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

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih 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 Rozetta 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
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 Rozetta ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

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

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

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

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

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

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

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

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

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

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

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

Tveganje za arterijsko 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, možganska kap). Arterijske trombembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

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

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, 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 ATE

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

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali 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, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Pri pretehtanju razmerja med tveganjem in koristjo mora zdravnik upoštevati, da ustrezno zdravljenje obolenj lahko zmanjša tveganje za nastanek tromboze in da je tveganje za nastanek tromboze, ki je povezano z nosečnostjo, večje od tveganja zaradi uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

Tumorji

Epidemiološke študije so pokazale povečano tveganje za pojav raka materničnega vratu pri dolgotrajnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, okuženih s humanim papilomavirusom (HPV). Vendar še ni popolnoma pojasnjeno, v kolikšni meri je ta ugotovitev odvisna od motilnih dejavnikov (npr. razlik v številu spolnih partnerjev ali uporabi pregradne kontracepcije).

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala, da imajo ženske v obdobju uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za diagnozo raka dojke. To povečano tveganje se postopoma manjša v 10 letih po prekinitvi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Ker je rak dojke redek pri ženskah, mlajših od 40 let, je povečanje števila diagnosticiranih primerov raka dojke pri trenutnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov in ženskah, ki so jih jemale v preteklosti, majhno v primerjavi s tveganjem za raka dojke v celotnem življenju. Te študije niso izpostavile dokazov vzročne povezave. Opažen vzorec povečanega tveganja je lahko posledica zgodnejše postavitve diagnoze raka dojke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Diagnosticirani primeri raka dojke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov so navadno v manj klinično napredovalem stanju kot diagnosticirani primeri raka dojke pri ženskah, ki niso nikoli uporabljale kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov so v redkih primerih poročali o benignih jetrnih tumorjih, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V nekaj primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarno intraabdominalno krvavitev. Pri diferencialni diagnozi je treba pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov razmisliti o jetrnem tumorju, če se v zgornjem delu trebuha pojavi huda bolečina, v primeru povečanja jeter ali ob znakih intraabdominalne krvavitve.

Po uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko spremeni velikost fibromiomov v maternici.

Pri uporabi visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 µg etinilestradiola) se tveganje za pojav raka endometrija in jajčnikov zmanjša. Niso potrdili, ali to velja tudi za nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive.

Druga stanja

Ženske s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, imajo lahko povečano tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov poročali o majhnih zvišanjih krvnega tlaka, so klinično pomembni primeri redki. Takojšnja prekinitve uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov je upravičena samo v teh redkih primerih. Sistematične povezave med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov in klinično hipertenzijo niso ugotovili. Če se ob uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov pri obstoječi hipertenziji stalno povečane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno zvišan krvni tlak nezadostno odzivajo na antihipertenzivno zdravljenje, je treba z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov prekiniti. Če je primerno, se lahko kontracepcijske tablete ponovno uvedejo, ko so z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežene normotenzivne vrednosti.

Poročali so, da se lahko naslednja stanja pojavijo ali poslabšajo med nosečnostjo in uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, vendar pa so dokazi o povezavi s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi nepopolni: ikterus in/ali srbenje v povezavi s holestazo, tvorba žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitsko uremični sindrom, Sydenhamova horea, gestacijski herpes, izguba sluha zaradi otoskleroze, (dedni) angioedem.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter bo morda treba prekiniti z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se parametri jetrnega delovanja ne normalizirajo. Ponavljajoči se holestatski ikterus in/ali s holestazo povezani pruritus, ki se je predhodno pojavil med nosečnostjo ali prejšnjim jemanjem spolnih hormonov, zahteva prekinitve uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Čeprav lahko kombiniranih peroralnih kontraceptivov učinkujejo na periferno odpornost proti insulinu in toleranco za glukozo, ni dokazov, da je treba pri sladkornih bolnicah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, spremeniti režim zdravljenja. Vendar je treba sladkorne bolnice med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati.

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

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo kloazme v nosečnosti. Ženske z nagnjenostjo h kloazmi se morajo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati sončni svetlobi ali ultravijoličastemu sevanju.

Pri svetovanju o izbiri kontracepcijskega sredstva je treba upoštevati vse naštetje informacije.

Zdravstveni pregled/posvet

Pred uvedbo ali ponovno uvedbo zdravila Rozetta je treba upoštevati celotno zdravstveno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti telesni pregled, pri čemer je treba biti pozoren na kontraindikacije (poglavje 4.3) in opozorila (poglavje 4.4).

Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Rozetta v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

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

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

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša, če ženska pozabi vzeti tableto (poglavje 4.2), ob bruhanju ali hudi driski (poglavje 4.2) ali ob sočasnem jemanju drugih zdravil (poglavje 4.5).

V obdobju jemanja zdravila Rozetta se ne smejo jemati zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Obstaja namreč tveganje za znižanje koncentracije zdravila Rozetta v plazmi in s tem za zmanjšanje njegovih kliničnih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšan nadzor menstruacijskega cikla

Predvsem v prvih mesecih se lahko v povezavi z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov pojavi neredna krvavitev (krvavi madeži in vmesna krvavitve), zato je ocena neredne krvavitve mogoča šele po prilagoditvenem obdobju približno treh menstruacijskih ciklov.

Če neredne krvavitve ne minejo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba razmisliti o hormonskih vzrokih in uvesti ustrezne diagnostične previdnostne ukrepe, za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo kiretažo.

Nekatere ženske med obdobjem s placebom nimajo menstrualne krvavitve. Če ženska jemlje kombiniran peroralni kontraceptiv skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, nosečnost ni verjetna. Če pa ženska pred prvo odsotnostjo menstrualne krvavitve kombiniranega peroralnega kontraceptiva ne jemlje skladno z navodili ali če sta odsotni dve menstrualni krvavitvi, je treba pred nadaljnjo uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Zdravilo Rozetta vsebuje laktozo. Bolnice z redko prirojeno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Rozetta vsebuje barvilo sončno rumeno FCF. Barvilo sončno rumeno FCF lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Rozetta

Interakcije med zdravili, ki povzročajo povečan očistek spolnih hormonov, lahko vključujejo vmesno krvavitve in neuspešnost hormonske kontracepcije. To so ugotovili pri hidantoinih, barbituratih, primidonu, bosentanu, karbamazepinu, rifampicinu in rifabutinu. Takšen sum obstaja tudi pri okskarbazepinu, modafinilu, topiramatu, felbamatu, ritonavirju, grizeofulvinu in zdravilih, ki vsebujejo šentjanževko. Zaviralci proteaze virusa HIV s potencialom za indukcijo (npr. ritonavir in nelfinavir) in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. nevirapin in efavirenz) lahko vplivajo na presnovo v jetrih. Zdi se, da mehanizem medsebojnega delovanja s temi zdravili temelji na značilnostih induciranja delovanja jetrnih encimov, kar lahko povzroči povečan izčistek spolnih hormonov. Največje zaviralno delovanje encimov je navadno opazno šele 2–3 tedne po začetku zdravljenja, vztraja pa lahko najmanj 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

O neučinkovitosti kontraceptivov so poročali tudi pri uporabi antibiotikov, kot so ampicilin in tetraciklini. Ta mehanizem delovanja še ni razjasnjen.

Ženske, ki se zdravijo s katerikoli od teh zdravil, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo ali izbrati drugo kontracepcijsko metodo.

Pri zdravilih, ki inducirajo mikrosomske encime, je treba pregradno metodo uporabljati med njihovo sočasno uporabo in še 28 dni po ukinitvi. V primeru dolgotrajnega zdravljenja z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, je potrebno razmisliti o drugi kontracepcijski metodi.

Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (razen z rifampicinom in griseofulvinom, ki spadata med zdravila, ki inducirajo mikrosomske encime), morajo uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo še sedem dni po prenehanju zdravljenja. Če obdobje uporabe pregradne kontracepcijske metode traja še po koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, morajo ženske začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota brez običajnega obdobja s placebo tabletami.

Pri ženskah, ki se dolgotrajno zdravijo z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, se priporoča dodatna, zanesljiva nehormonska kontracepcijska metoda.

Zeliščni pripravek šentjanževke (*Hypericum perforatum*) se ne sme jemati sočasno s tem zdravilom, saj lahko to povzroči izgubo kontracepcijskega učinka. Poročali so o vmesni krvavitvi in nenačrtovani zanositvi. To se zgodi, ker šentjanževka inducirajoče deluje na encime, ki presnavljajo zdravilo. Inducirajoči učinek lahko traja najmanj dva tedna po prekinitvi jemanja šentjanževke.

Sočasna uporaba ritonavirja in fiksne kombinacije kombiniranega peroralnega kontraceptiva je povzročila zmanjšanje povprečne AUC estradiola za 41 %; razmisliti je treba o povečanju odmerka kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki vsebuje etinilestradiol, ali drugi kontracepcijski metodi.

Vpliv zdravila Rozetta na druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Skladno s tem se lahko povečajo (npr. pri ciklosporinu) ali zmanjšajo (npr. pri lamotriginu) koncentracije v plazmi in tkivu.

Opomba: Treba je upoštevati informacije o predpisovanju sočasno uporabljenih zdravil, da bi lahko predvideli morebitno medsebojno delovanje.

Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri za delovanje jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. globulina, ki veže kortikosteroide, in frakcij lipidov/lipoproteinov, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe so navadno znotraj normalnih laboratorijskih referenčnih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Rozetta ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska zanosi, je treba z uporabo zdravila Rozetta takoj prekiniti. Obsežne epidemiološke študije sicer niso pokazale povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo uporabljale kombiniran peroralni kontraceptiv; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov pri nenamerni uporabi kombiniranega peroralnega kontraceptiva v zgodnji nosečnosti. Pri ponovni uvedbi zdravila Rozetta je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Dojenje

Uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov lahko vpliva na dojenje. Možna sta zmanjšanje količine mleka in sprememba v njegovi sestavi. Zato uporaba kombiniranega peroralnega kontraceptiva v splošnem ni priporočena, dokler doječa mati otroka popolnoma ne odstavi. Med

uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva se lahko majhna količina steroidnih kontraceptivov in/ali njihovih presnovkov izloča v materino mleko. Ni dokazov, da bi to imelo škodljive posledice za otrokovo zdravje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroj

Zdravilo Rozetta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Kakor pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo spremembe v vzorcu vaginalnih krvavitev, zlasti v prvih mesecih uporabe. Med njimi so lahko spremembe v pogostosti krvavitev (odsotnost krvavitev, redkejše, pogostejše ali stalne krvavitve), njihovi intenzivnosti (lahko se zmanjša ali poveča) ali trajanju.

Za resne neželene učinke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov glejte poglavje 4.4.

Vse uporabnice kombiniranih hormonskih kontraceptivov so izpostavljene povečanemu tveganju za vensko tromboembolijo. Za informacije o razlikah v tveganju med različnimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi glejte poglavje 4.4.

Neželeni učinki, ki so morda povezani z zdravilom in o katerih so poročali pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo 150 mikrogramov dezogestrela in 30 mikrogramov etinilestradiola (kar velja tudi za zdravilo Rozetta), ali pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno, so naštetih v spodnji preglednici³. Vsi neželeni učinki so razvrščeni po organskem sistemu in pogostosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
Infekcijske in parazitske bolezni				vaginalna kandidoza
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje.			zastajanje tekočine	
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje, spremenjeno razpoloženje	zmanjšan libido	povečan libido
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, živčnost	migrena	
Očesne bolezni				intoleranca za kontaktne leče
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			otoskleroza	
Žilne bolezni			hipertenzija	venska in aretrijska tromboembolija

Bolezni prebavil		navzea, bolečina v trebuhu	diareja, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		akne	izpuščaj, urtikarija	nodozni eritem, multiformni eritem, pruritus, alopecija
Motnje reprodukcije in dojk	neredna krvavitev	amenoreja, občutljivost dojk, bolečina v dojkah, metroragija	povečanje dojk	izcedek iz nožnice, izcedek iz dojke
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	povečanje telesne mase			zmanjšanje telesne mase

³Za opis neželenih reakcij so uporabljeni najustreznejši izrazi MedDRA. Sopotenke ali povezane bolezni niso našteje, vendar jih je treba upoštevati.

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 in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Uporabnice kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročale tudi o drugih neželenih učinkih, ki so podrobneje opisani v poglavju 4.4:

- hipertenzija;
- hormonsko odvisni tumorji (npr. jetrni tumorji, rak dojke);
- pojav ali poslabšanje bolezni katerih povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni dokazana: Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, endometrijoza, maternični miomi, porfirija, sistemski eritematozni lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova horea, hemolitično uremični sindrom, holestatski ikterus;
- kloazma.

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

Po prevelikem odmerjanju niso poročali o resnejših neželenih učinkih. Simptomi, ki se lahko pojavijo v povezavi z velikim odmerjanjem, so: navzea, bruhanje ter pri mladih dekletih blaga nožnična krvavitev. Antidota ni, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, fiksne kombinacije, Oznaka ATC: G03AA09

Mehanizem delovanja

Kontracepcijsko delovanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov temelji na interakciji različnih dejavnikov, izmed katerih so najpomembnejše zaviranje ovulacije in spremembe cervikalne sekrecije. Poleg zaščite pred nosečnostjo imajo kombiniranih peroralnih kontraceptivov več pozitivnih lastnosti, ki so lahko skupaj z negativnimi lastnostmi (glejte Opozorila, Neželeni učinki) koristni pri odločanju o metodi kontracepcije. Menstrualni cikel je bolj urejen. Menstruacija pa je pogosto manj boleča, krvavitev pa blažja, kar lahko zmanjša pojavnost pomanjkanja železa. V največjem multicentričnem preskušanju (n = 23.258 ciklov) so ocenili, da je neprilagojen Pearllov indeks 0,1 (95-odstotni interval zaupanja, 0,0–0,3). Poleg tega je po 6 ciklih zdravljenja 4,5 % žensk poročalo o odsotnosti odtegnitvene krvavitve, 9,2 % pa o neredni krvavitvi.

Zdravilo Rozetta je kombiniran peroralni kontraceptiv z etinilestradiolom in progestogenom dezogestrelom.

Etinilestradiol je dobro znan sintetični estrogen.

Dezogestrel je sintetični progestogen. Po peroralni uporabi močno zavira ovulacijo.

Pediatrična populacija

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri mladostnikih, mlajših od 18 let, ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Desogestrel

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila Rozetta se dezogestrel hitro absorbira in pretvori v 3-keto-dezogestrel. Najvišje ravni v plazmi se dosežejo po 1,5 ure. Absolutna biološka uporabnost 3-keto-dezogestrela je od 62- do 81-odstotna.

Porazdelitev

Od 95,5–99 % 3-keto-dezogestrela se veže na beljakovine v plazmi, večinoma na albumin in SHBG. Povečanje SHBG, ki ga sproži etinilestradiol, vpliva na obsežnost vezave in porazdelitev 3-keto-dezogestrela na beljakovine v plazmi. Posledično se koncentracija 3-keto-dezogestrela med zdravljenjem počasi veča, dokler se v od 3 do 13 dneh ne vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Prva faza presnove dezogestrela vključuje hidroksilacijo, katalizirano s citokromom P450, in poznejšo dehidrogenacijo na C3. Aktivni presnovek 3-keto-dezogestrela se nadalje zmanjša; produkti razgradnje se konjugirajo na sulfat in glukuronide. Študije na živalih kažejo, da enterohepatična cirkulacija ni pomembna za gestageno dejavnost dezogestrela.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja 3-keto-dezogestrela je približno 31 ur (24–38 ur), očistek iz plazme pa niha od 5,0–9,5 l/h. Dezogestrel in njegovi presnovki se izločajo z urinom ter blatom, kot prosti steroidi ali konjugati. Razmerje izločanja z urinom in blatom je 1,5 : 1.

Stanje dinamičnega ravnovesja

V stanju dinamičnega ravnovesja se raven 3-keto-dezogestrela v serumu poveča za dva- do trikrat.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol se hitro absorbira, najvišje ravni v plazmi pa so dosežene po 1,5 ure. Zaradi predsistemske konjugacije in presnove pri prvem prehodu je absolutna biološka uporabnost 60-odstotna. Mogoče je pričakovati, da se bosta območje pod krivuljo in C_{max} s časom rahlo povečala.

Porazdelitev

98,8 % etinilestradiola se veže na beljakovine v plazmi, skoraj v celoti na albumin.

Biotransformacija

Etinilestradiol se predsistemske konjugira v sluznici tankega črevesa in jetrih. Hidroliza neposrednih konjugatov etinilestradiola s pomočjo črevesne flore tvori etinilestradiol, ki se lahko ponovno absorbira, kar ustvari enterohepatično cirkulacijo. Primarna pot presnove etinilestradiola je hidrosilacija, ki jo povzroča citokrom P450, pri kateri sta glavna presnovka 2-OH-EE in 2-metoksi-EE. 2-OH-EE se nadalje presnovi na kemično reaktivne presnovke.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja etinilestradiola iz plazme je približno 29 ur (26–33 ur), očistek iz plazme pa niha od 10 do 30 l/h. Konjugati etinilestradiola in njegovih presnovkov se izločajo z urinom ter blatom (v razmerju 1 : 1).

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi po 3 do 4 dneh, ko je raven zdravila v serumu približno od 30 do 40 % višja kot po zaužitju enkratnega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije niso pokazale nobenih drugih učinkov, razen tistih, ki jih lahko razložimo na podlagi hormonskega profila zdravila Rozetta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (z zdravilno učinkovino):

krompirjev škrob,
stearinska kislina,
vseracemni- α -tokoferol,
laktoza monohidrat,
magnezijev stearat,
koloidni brezvodni silicijev dioksid,
povidon K 30

Filmska obloga (tablete z zdravilno učinkovino):

hipromeloza,
makrogol 6000,
propilenglikol

Jedro tablete (s placebom):

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

Filmska obloga (tablete s placebom):

polivinilalkohol,
titanov dioksid (E 171),

makrogol 3350,
smukec,
indigotin (E 132)
kinolinsko rumeno (E 104),
črni železov oksid (E 172),
sončno rumeno FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Rozetta 150 mikrogramov/30 mikrogramov filmsko obložene tablete je pakirano v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija. Pretisni omoti so pakirani v kartonskih škatlah. Ena škatla vsebuje 1, 3, 6 ali 13 koledarskih pakiranj s po 21 tabletami z zdravilno učinkovino in 7 tabletami s placebom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
1103 Budimpešta
Gyömrői út 19-21.
Madžarska

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

H/12/01381/001; 1 x 28 tablet v pretisnem omotu
H/12/01381/002; 3 x 28 tablet v pretisnem omotu
H/12/01381/003; 6 x 28 tablet v pretisnem omotu
H/12/01381/004; 13 x 28 tablet v pretisnem omotu

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.08.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.09.2014