

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sirmya 2 mg/0,03 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg dienogesta in 0,03 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 71 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, cilindrične, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Sirmya je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Sirmya v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (KHK) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Sirmya?

Pretisni omot z 21 tabletami

- Tablete je treba vzeti vsak dan ob istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. 21 dni zaporedoma je treba vzeti vsak dan po eno tableto. Naslednji zavitek pretisnega omota je treba začeti jemati po 7-dnevnem premoru brez tablet; v tem obdobju ponavadi nastopi odtegnitvena krvavitve. Praviloma se začne 2. ali 3. dan po zaužitju zadnje tablete in lahko traja še po načetju naslednjega zavitka pretisnega omota.

Kako začeti jemati zdravilo Sirmya?

- *Brez predhodne uporabe hormonske kontracepcije (v zadnjem mesecu)*

Jemanje tablet se mora začeti na prvi dan ženskega običajnega menstruacijskega ciklusa (tj. prvi dan njene menstrualne krvavitve).

- *Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK))*

Ženska mora začeti jemati zdravilo Sirmya dan potem, ko je vzela zadnjo tableto, ki vsebuje hormon, njenih predhodnih KPK, vendar najkasneje na dan, ki sledi običajnemu premoru brez tablet oz. intervalu tablet brez hormona njenih predhodnih KPK.

- *Prehod z vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža*

V primeru uporabe vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža naj začne ženska uporabljati zdravilo Sirmya na dan odstranitve, vendar najpozneje na dan, ko bi bila potrebna naslednja namestitvev.

- *Prehod z metode s samim progestagenom (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega sistema (IUS), ki sprošča progestagen*

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Sirmya kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih 9 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- *Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti*

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

- *Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti:*

Priporočljivo je, da se začne z jemanjem zdravila Sirmya 21-28 dni po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne z jemanjem pozneje, ji je treba svetovati naj prvih 9 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom uporabe KPK izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

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

Če ženska vzame tableto več kot 12 ur prepozno, se zanesljivost zaščite pred zanositvijo lahko zmanjša. V tem primeru je treba upoštevati naslednji temeljni pravili:

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

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

- *Izpuščene tablete v prvem tednu*

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih 7-ih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet kot je pozabila vzeti in bližje kot so koncu jemanja tablet iz zavitka pretisnega omota, večje je tveganje za zanositev.

- *Izpuščene tablete v drugem tednu*

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

- *Izpuščene tablete v tretjem tednu*

Tveganje za zmanjšano zanesljivost zaščite pred zanositvijo je veliko, ker se približuje 7-dnevno obdobje brez jemanja tablet. Vendar je s prilagoditvijo jemanja tablet mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od spodnjih dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Takoj, ko porabi vse tablete iz načetega pretisnega omota, nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota, se pravi, da med njima ne sme biti premora. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitve v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem tablet iz trenutno načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima 7-dnevni premor brez tablet, vključno z dnevi, ko je izpustila tablete, in naj potem nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

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

Nasvet v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju tablete je potrebno novo tableto vzeti takoj, ko je to mogoče. Če je minilo več kot 12 ur je treba upoštevati nasvet za izpuščene tablete kot je opisano v tem poglavju. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto (ali več tablet) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Za odložitev mesečne krvavitve mora ženska nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Sirmya tako, da med njima ni obdobja brez jemanja tablet. Odlaganje lahko traja kolikor časa želi, dokler ni vzela vseh tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Sirmya naj nadaljuje po 7-dnevnem obdobju brez jemanja tablet.

Za odložitev mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, se lahko skrajša njeno naslednje obdobje brez jemanja tablet za toliko dni, kolikor želi. Kolikor krajše je to obdobje, toliko večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in da se bo med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota pojavila vmesna krvavitev ali krvavi madeži (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (KHK) ne smemo uporabljati v primeru spodaj naštetih stanj. Če se katero od teh stanj pojavi prvič med uporabo KHK, je treba z jemanjem zdravila takoj prenehati.

- Prisotnost ali tveganje za vensko trombembolijo (VTE)
 - venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulant) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [GVT] ali pljučna embolija [PE]);
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko trombembolijo, 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 trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris);
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA));
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko trombembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi;
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo 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;
- huda aktivna bolezen jeter, prisotna ali v anamnezi, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali;
- tumorji jeter, prisotni ali v anamnezi (benigni ali maligni);
- znana ali domnevna maligna bolezen, občutljiva za steroide (tumorji na spolnih organih ali dojkah);
- diagnostično neopredeljena vaginalna krvavitev;
- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- nosečnost ali sum na nosečnost.

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 Sirmya 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 Sirmya prekiniti.

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (KHK) je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestim ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Ni znano kakšno je tveganje zdravila Sirmya v primerjavi s temi zdravili, pri katerih je tveganje manjše. 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 KHK, 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 KHK ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo KHK 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).

V epidemioloških študijah pri ženskah, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive (< 50 mikrogramov etinilestradiola), je bilo ugotovljeno, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 do 12 od 10.000 žensk.

Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6 od 10.000 žensk, ki uporabljajo KHK, ki vsebujejo levonorgestrel.

Omejeni epidemiološki podatki kažejo, da je morda tveganje za VTE pri KHK, ki vsebujejo dienogest, podobno tveganju pri KHK, ki vsebujejo levonorgestrel.

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

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

Izredno redko so pri uporabnicah KHK 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 KHK se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Sirmya je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se tveganje lahko poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se KHK 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	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Sirmya ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
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.	

Dejavnik tveganja	Opomba
Pozitivna družinska anamneza (venska 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 KHK napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

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

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

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 KHK.

Simptomi globoke venske tromboze (GVT) 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 KHK povezali z večjim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske trombembolije so lahko smrtno.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske trombembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah KHK se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Sirmya 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 KHK 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 KHK. 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 KHK napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo KHK, 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 KHK.

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.

Tumorji

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

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečanje relativnega tveganja (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo KPK. Povečano tveganje postopoma izzveni v 10-tih letih po prenehanju jemanja KPK. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale KPK majhno v primerjavi s

celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo KPK, bioloških učinkov KPK ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki so kdajkoli jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

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

Druga stanja

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije se med jemanjem KPK lahko poveča tveganje za nastanek pankreatitisa.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo KPK, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Če se med jemanjem KPK razvije trajno klinično pomembna hipertenzija je priporočljivo, da zdravnik jemanje KPK prekine in zdravi hipertenzijo. V kolikor je to primerno, se lahko z uporabo KPK nadaljuje, če se z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti. Če se med jemanjem KPK pri že predhodno prisotni hipertenziji, trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje KPK opustiti.

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

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

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja KPK, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba z jemanjem KPK prenehati.

Čeprav lahko KPK vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne KPK (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem KPK skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Poročali so, da je med jemanjem KPK prišlo do poslabšanja endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

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

Estrogeni lahko povzročijo zastajanje tekočine, zato je treba skrbno spremljati bolnike z motenim delovanjem srca ali ledvic. Bolnike s končno odpovedjo ledvic je treba skrbno spremljati, ker se raven estrogena v obtoku lahko poveča po uporabi zdravila Sirmya.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska jemati zdravilo Sirmya 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 Sirmya v primerjavi z drugimi KPK, 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 KPK se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh KPK se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, ki traja približno tri cikle.

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

Pri nekaterih ženskah se v obdobju brez jemanja tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala KPK v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo KPK ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem KPK izključiti nosečnost.

Opozorilo za pomožne snovi

Zdravilo Sirmya vsebuje laktozo. Bolniki z redkimo dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, zdravila ne smejo uporabljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Sirmya

Medsebojno delovanje z zdravili se lahko pojavi zaradi indukcije mikrosomalnih encimov, ki lahko povzroči povečan očistek spolnih hormonov in lahko vodijo do vmesne krvavitve in/ali neučinkovite kontracepcije.

Ukrepi

Encimsko indukcijo je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Največja encimska indukcija se običajno pojavi v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko encimska indukcija traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, bi morale poleg KPK prehodno uporabljati še pregradno ali katero drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo morajo uporabljati ves čas zdravljenja in še 28 dni po prenehanju zdravljenja. Če zdravljenje z zdravilom traja

dalj časa kot jemanje tablet iz trenutnega pretisnega omota KPK, morajo ženske takoj začeti z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota KPK.

Dolgotrajno zdravljenje

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

Učinkovine, ki povečujejo očistek KPK (zmanjšujejo učinkovitost KPK z encimsko indukcijo), npr.: Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz in verjetno tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

V klinični študiji je močan induktor citokroma P450 (CYP3A4) rifampicina bistveno zmanjšalo koncentracijo dienogesta in estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja in njuno sistemsko izpostavljenost. $AUC_{(0-24\text{ h})}$ se je pri dienogestu v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala za 83% in pri stradiolu za 44%.

Učinkovine z različnimi učinki na očistek KPK:

Pri sočasni uporabi s KPK, številne kombinacije inhibitorjev HIV proteaz in nenukleozidnih inhibitorjev reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami z inhibitorji HCV, lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestina. V nekaterih primerih je lahko neto učinek teh sprememb klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je zato treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnih koli z njimi povezanih. V primeru dvoma morajo ženske, ki se zdravijo z inhibitorji proteaz ali nenukleozidnimi inhibitorji reverzne transkriptaze, uporabljati dodatno še pregradno kontracepcijsko metodo.

Učinkovine, ki vplivajo na presnovo kombiniranih hormonskih kontraceptivov (inhibitorji encimov):

Dienogest je substrat CYP3A4.

Znani inhibitorji encima CYP3A4, npr. azolni antimikotiki, cimetidin, verapamil, makrolidi, diltiazem, antidepresivi in grenivkin sok lahko povečajo koncentracijo dienogesta v plazmi.

V klinični študiji, v kateri so preskušali učinek inhibitorjev CYP3A4 (ketokonazol, eritromicin), so se koncentracije dienogesta in estradiola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja povečale. Sočasno jemanje močnega inhibitorja CYP3A4, ketokonazola, je povzročilo 186 % porast $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta in 57 % porast $AUC_{(0-24\text{ h})}$ estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasno jemanje zmernega zaviralca eritromicina je v stanju dinamičnega ravnovesja povzročilo porast $AUC_{(0-24\text{ h})}$ dienogesta za 62 % in estradiola za 33 %. Ni znano, ali so te interakcije klinično pomembne.

- Učinki zdravila Sirmya na druga zdravila

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

Sočasno jemanje 2 mg dienogesta + 0,03 mg etinilestradiola ne vpliva na farmakokinetiko nifedipina. To potrjuje izsledke *in vitro* študij, ki kažejo, da pri uporabi terapevtskih odmerkov zdravila Sirmya zaviranje encimov CYP ni verjetno.

- Druge oblike medsebojnega delovanja

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežečega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov ter parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Sirmya med nosečnostjo ni indicirana (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med jemanjem zdravila Sirmya zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. Vendar pa obširne epidemiološke študije niso odkrile niti povečane nevarnosti za prirojene hibe pri otrocih žensk, ki so jemale KPK pred nosečnostjo, niti teratogenega učinka, če so bili KPK nenamerno uporabljeni v zgodnji fazi nosečnosti.

Pri ponovni uvedbi zdravila Sirmya je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem KPK med nosečnostjo niso podale dokazov o dejanskem pojavljanju neželenih učinkov pri človeku.

Dojenje

Uporaba KPK med dojenjem lahko vpliva na zmanjšanje količine izločenega materinega mleka in spremeni njegovo sestavo. Med jemanjem KPK se lahko v mleko izločijo minimalne količine zdravilnih učinkovin in/ali pomožnih snovi. Te količine pa lahko vplivajo na otroka. Zato se zdravila Sirmya ne sme uporabljati, dokler otrok ni popolnoma odstavljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sirmya nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo KHK, 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.

Pogostnosti neželenih učinkov pri jemanju dienogesta/etinilestradiola, ki so jih opazili med kliničnim preskušanjem (n=4942) so združeni v naslednji preglednici.

Za podroben prikaz pogostnosti neželenih učinkov smo uporabili naslednjo razvrstitev:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Za opis določenega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA (različica 12.0). Sinonimi ali sorodna stanja niso navedena, a jih je potrebno prav tako upoštevati.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginitis/vulvovaginitis vaginalna kandidiaza ali vulvovaginalna glivična okužba	salpingooforitis, okužbe sečil, vnetje mehurja, mastitis, vnetje materničnega	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
			vratu, glivične okužbe, kandidiaza, herpes na ustnici, gripa, bronhitis, sinusitis, okužbe zgornjih dihal, virusne okužbe	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			leiomiom maternice, lipom dojke	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Bolezni endokrinega sistema			virilizem	
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	anoreksija	
Psihiatrične motnje		depresivno razpoloženje	depresija, duševne motnje, nespečnost, motnje spanja, agresija	spremembe razpoloženja, zmanjšan libido, povečan libido
Bolezni živčevja	glavobol	migrena, omotica	ishemična kap, cerebrovaskularne motnje, distonija	
Očesne bolezni			suhe oči, razdražene oči, oscilopsija, poslabšanje vida	neprenašanje kontaktnih leč
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			nenadna izguba sluha, šumenje v ušesih, vrtoglavica, poslabšanje sluha	
Srčne bolezni			težave s srcem, tahikardija ¹	
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija	tromboflebitis, diastolična hipertenzija, ortostatske motnje, vročinski oblivi, krčne žile, venske motnje, bolečine v venah, venska trombembolija (VTE), arterijska trombembolija (ATE), pljučna embolija	
Bolezni dihal, prsnega koša in			astma, hiperventilacija	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
mediastinalnega prostora				
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu ² , navzea, bruhanje, driska	gastritis, enteritis, dispepsija	
Bolezni kože in podkožja		akne, alopecija, izpuščaji ³ , pruritus ⁴	alergijski dermatitis, atopični dermatitis/ nevrodermatitis, ekcem, luskavica, hiperhidroza, kloazma, pigmentne motnje/ hiperpigmentacija, seboreja, prhljaj, hirsutizem, kožne spremembe, kožne reakcije, oranžna koža, pajkasta znamenja	urtikarija, nodozni eritem, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu mišično-skeletne težave, mialgija, bolečine v udih	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine dojk ⁵	neredne odtegnitvene krvavitve ⁶ , vmesne krvavitve ⁷ , povečanje dojk ⁸ , edem dojk, dismenoreja, izcedek iz nožnice, nastanek ovarijskih cist, bolečine v medenici	cervikalna displazija, ciste adneksa in maternice, bolečine adneksa in maternice, cista na dojki, fibrocistične bolezni dojk, disparevnije, galaktoreja, motnje menstruacije	izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost ⁹	bolečina v prsih, periferni edem, gripi podobne bolezni, vnetje, zvišana telesna temperatura, razdražljivost	zastajanje tekočine
Preiskave		spremembe telesne teže ¹⁰	povečanje krvnih trigliceridov, hiperholesterolemija	
Prirojene in dedne genetske okvare			manifestacija asimptomatske dodatne dojke	

1 vključno s povečanim srčnim utripom

2 vključno z bolečinami v zgornjem in spodnjem delu trebuha, nelagodjem v trebuhu, napihnjenostjo

3 vključno z makularnim izpuščajem

4 vključno z generaliziranim pruritusom

5 vključno z bolečinami in občutljivimi dojkami

6 vključno z menoragijo, hipomenorejo, oligomenorejo in amenorejo

7 sestavljene iz vaginalnih krvavitev in metroragije

8 vključno z otekanjem dojk/oteklino

9 vključno z astenijo in slabim počutjem

10 vključno s pridobivanjem, zmanjšanjem in nihanjem telesne teže

Pri ženskah, ki jemljejo KPK, so poročali o naslednjih hudih neželenih učinkih, ki so obrazloženi v poglavju 4.4:

- venski trombembolični dogodki;
- arterijski trombembolični dogodki;
- cerebrovaskularni dogodki;
- hipertenzija;
- hipertrigliceridemija;
- spremembe tolerance glukoze ali vpliv na periferno odpornost na insulin;
- tumorji jeter (benigni in maligni);
- motnje delovanja jeter;
- kloazma;
- pri ženskah s prirojenim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo bolezenske znake angioedema;
- pojav ali poslabšanje bolezni po uporabi KPK za katere ni dokazane povezave: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, gestacijski herpes, z ostosklerozo povezana izguba sluha, Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis, rak materničnega vratu.

Pogostnost diagnoze raka na dojki je rahlo povečana pri uporabnicah KPK. Ker pa je tveganje za razvoj raka na dojkah pri ženskah, mlajših od 40 let, majhno, je tveganje za rak na dojki majhno v primerjavi s celotnim tveganjem. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem KPK. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

Akutna peroralna toksičnost etinilestradiola in dienogesta je majhna. Simptomi, ki se lahko pojavijo v takšnih primerih so navzea, bruhanje in pri mladih dekletih tudi rahlo vaginalno krvavenje. V večini primerov posebno zdravljenje ni potrebno. Po potrebi uporabimo podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila, dienogest in etinilestradiol
oznaka ATC: G03AA16

Zdravilo Sirmya je kombiniran peroralni kontraceptiv z etinilestradiolom in gestogenom dienogest.

Kontracepcijski učinek zdravila Sirmya temelji na interakcijah različnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši zaviranje ovulacije in spremembe cervikalne sluzi.

Dienogest je derivat nortestosterona z *in vitro* afiniteto za progesteronske receptorje, ki je 10 do 30-krat manjša kot afiniteta drugih sintetičnih progestogenov. *In vivo* podatki na živalih so pokazali močno progestogensko in antiandrogeno aktivnost. Dienogest nima večje androgene, mineralokortikoidne ali glukokortikoidne *in vivo* aktivnosti.

Ugotovljen odmerek dienogesta v monoterapiji, ki je potreben za zaviranje ovulacije, je 1 mg/dan.

Z uporabo KPK, ki vsebujejo večje odmerke etinilestradiola (0,05 mg etinilestradiola) je tveganje za razvoj raka na endometriju in raka na jajčnikih zmanjšano. Ali to velja tudi za KPK, ki vsebujejo manjše odmerke, je treba še potrditi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etinilestradiol

Absorpcija

Peroralno zaužit etinilestradiol se hitro in v celoti absorbira. Najvišje serumske koncentracije, približno 67 pg/ml, doseže v 1,5 do 4 urah. Med absorpcijo in prvim prehodom skozi jetra se etinilestradiol izdatno presnovi s povprečno peroralno biološko razpoložljivostjo približno 44 %.

Porazdelitev

Etinilestradiol se v velikem obsegu, a nespecifično veže na serumski albumin (približno 98%) in inducira povečanje serumske koncentracije spolne hormone vezočega globulina (SHBG). Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 2,8 do 8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se pedsistemske konjugira tako v sluznici tankega črevesa, kot tudi v jetrih. Etinilestradiol se primarno presnovi z aromatsko hidroksilacijo, pri čemer nastane veliko število različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Ugotovljena stopnja očistka je približno 2,3 in 7 ml/min/kg.

Izločanje

Koncentracije etinilestradiola v serumu se zmanjšujejo v dveh fazah, za kateri so značilni razpolovni čas približno 1 ura in 10-20 ur. Etinilestradiol se izloči v spremenjeni obliki. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v urin in žolč je 4:6. Razpolovni čas presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja, ko je serumska koncentracija dvakrat večja v primerjavi s posameznim odmerkom.

Dienogest

Absorpcija

Peroralno zaužiti dienogest se hitro in skoraj v celoti absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, ki je približno 51 pg/ml, doseže v približno 2,5 urah po enkratnem zaužitju zdravila Sirmya. V kombinaciji z etinilestradiolom je bila dokazana njegova absolutna biološka razpoložljivost okoli 96 %.

Porazdelitev

Dienogest se veže na serumski albumin, ne veže pa se na spolne hormone vezoči globulin (SHBG) ali na kortikosteroide-vezoči globulin (CBG). 10 % celotne koncentracije zdravila je prisotnih kot nevezani steroid, 90 % pa je nespecifično vezanih na albumin. Navidezni volumen distribucije dienogesta je okoli 37 do 45 l.

Biotransformacija

Dienogest se presnovi predvsem s hidroksilacijo in konjugacijo, z veliko tvorbo endokrinološko neaktivnih presnovkov. Ti presnovki se hitro izločijo iz plazme, tako da v človeški plazmi prevladuje nespremenjeni dienogest. Po enkratnem odmerku je njegov skupni očistek (Cl/F) 3,6 l/uro.

Izločanje

Serumske koncentracije dienogesta se zmanjšujejo z razpolovnim časom okoli 9 ur. Skozi ledvica se v nespremenjeni obliki izloči le zanemarljiva količina dienogesta. Po peroralnem odmerku 0,1 mg/kg telesne mase je bilo razmerje med renalnim in fekalnim izločanjem 3:2. Po zaužitju zdravila se 86 % odmerka izloči v 6-ih dneh, velik del te količine, 42%, se izloči v prvih 24-ih urah, predvsem z urinom.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Koncentracija SHBG proteinov ne vpliva na farmakokinetiko dienogesta. Po vsakodnevem uživanju zdravila se serumska koncentracija dienogesta poveča za 1,5-krat in doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 4-dnevni uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah z etinilestradiolom in dienogestom so ugotovili pričakovane estrogenske in progestogenske učinke.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in karcenogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Preskusi toksičnosti dienogesta na razmnoževanje so pokazali značilne gestogenske učinke - povečanje števila anomalij po implantaciji, podaljšanje gestacijske dobe, povečanje umrljivosti novorojenih mladičev. Etinilestradiol ima v velikih odmerkih toksične učinke na zarodek in smrtonosne učinke na laboratorijskih živalih in ima škodljiv učinek na diferenciacijo urogenitalnih organov. Poleg vsega pa je treba upoštevati, da lahko spolni steroidi spodbudijo rast specifičnih od hormonov odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon 30
predgelirani koruzni škrob
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Filmska obloga

makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
polivinilalkohol
smukec (E553b)

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Sirmya je pakirano v PVC/aluminijastih pretisnih omotih in je na voljo v koledarskem pakiranju.

Velikosti pakiranj:

21 filmsko obloženih tablet (1x pretisni omot 21 tablet)

63 filmsko obloženih tablet (3x pretisni omot 21 tablet)

126 filmsko obloženih tablet (6x pretisni omot 21 tablet)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heaton k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Praga
Češka

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

H/16/02230/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.09.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.09.2015