

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Microgynon<sup>®</sup> 30; 0,15 mg/0,03 mg; obložene tablete

INN: levonorgestrel/etinilestradiol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna obložena tableta sadrži 0,15 mg levonorgestrela i 0,03 mg etinilestradiola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna obložena tableta sadrži 32,820 mg laktoze, monohidrat i 19,371 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Obložena tableta.

Obložene tablete svetložuto-smeđe boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju leka Microgynon 30 treba uzeti u obzir postojeće faktore rizika kod svake žene ponaosob, naročito faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku od VTE pri primeni leka Microgynon 30 u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Tablete se moraju uzimati oralnim putem, redom određenim na pakovanju (blisteru), svakog dana otprilike u isto vreme, uz malu količinu tečnosti, ukoliko je potrebno.

*Prvi terapijski ciklus:*

Uzimati 1 tabletu dnevno tokom 21 dana, počevši od prvog dana menstrualnog ciklusa. Kontraceptivna zaštita počinje odmah.

*Naredni terapijski ciklusi:*

Tablete iz sledećeg pakovanja leka Microgynon 30 se uzimaju nakon sedmodnevne pauze i to sa početkom istog dana u nedelji kada je započeto i prvo pakovanje. Tokom perioda bez tableta obično nastupa krvarenje.

*Prelazak sa kombinovanih oralnih kontraceptiva koji se uzimaju 21 dan:*

Prvu tabletu leka Microgynon 30 treba uzeti prvog dana, odmah nakon završetka prethodnog pakovanja (ciklusa) oralnih kontraceptiva. Dodatna kontraceptivna zaštita nije potrebna.

*Prelazak sa kombinovanih oralnih kontraceptiva koji se uzimaju svakog dana (tablete za 28 dana):*

Sa uzimanjem leka Microgynon 30 treba početi odmah nakon uzimanja poslednje aktivne tablete iz prethodnog pakovanja tableta za svaki dan. Prva tableta leka Microgynon 30 se uzima narednog dana. Dodatna kontraceptivna zaštita u tom slučaju nije potrebna.

*Prelazak sa tableta koje sadrže samo progestagen (POP):*

Prvu tabletu leka Microgynon 30 treba uzeti prvog dana krvarenja, čak i ako je POP uzeta tog istog dana. Dodatna kontraceptivna zaštita u tom slučaju nije neophodna. Preostale tablete koje sadrže samo progestagen treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

*Posle porođaja ili pobačaja:*

Nakon trudnoće, sa korišćenjem oralnih kontraceptiva može da se počne 21 dan posle vaginalnog porođaja, pod uslovom da je pacijentkinja potpuno pokretna i da nema komplikacija u puerperijumu. Dodatna kontraceptivna zaštita će biti neophodna tokom prvih 7 dana uzimanja tableta. S obzirom da prva postpartalna ovulacija može da se javi pre prvog krvarenja, treba da se koristi dodatna metoda kontracepcije u periodu od rođenja deteta do početka uzimanja tableta. Posle abortusa izvršenog u prvom trimestru trudnoće, može odmah da se počne sa uzimanjem oralne kontracepcije i u tom slučaju nije neophodna dodatna kontraceptivna zaštita.

*Posebne okolnosti koje zahtevaju dodatnu metodu kontracepcije:*

*Nepravilna upotreba:* Jedna propuštena tableta treba da se nadoknadi što je pre moguće, i ukoliko se to uradi u roku od 12 sati u odnosu na predviđeno vreme, kontraceptivna zaštita je očuvana. U slučaju dužih kašnjenja, potrebne su dodatne mere kontracepcije. Treba uzeti samo poslednju tabletu sa čijim se uzimanjem zakasnilo, preskočiti prethodno propuštene tablete, pri čemu narednih 7 dana u toku kojih se uzima sledećih 7 tableta, treba koristiti druge ne-hormonske metode kontracepcije (izuzev metode plodnih i neplodnih dana i metode merenja bazalne temperature). Dodatno, ako je tableta (tablete) propuštena u toku poslednjih 7 dana terapijskog ciklusa, ne treba praviti pauzu pre početka narednog pakovanja. U ovoj situaciji, obustavno krvarenje ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Može se javiti probojno krvarenje tokom dana kada se uzimaju tablete, ali to klinički nije značajno. Ukoliko pacijentkinja nema obustavno krvarenje tokom perioda kada se ne uzimaju tablete, a nakon završetka drugog pakovanja leka, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se započne naredno pakovanje.

*Gastrointestinalni poremećaji:* Povraćanje ili dijareja mogu da smanje efikasnost oralnih kontraceptiva sprečavanjem njihove potpune resorpcije. Ukoliko povraćanje ili dijareja nastupe 4 sata od uzimanja leka Microgynon 30, treba nastaviti sa uzimanjem trenutnog pakovanja. Treba koristiti dodatne ne-hormonske metode kontracepcije (izuzev metode plodnih i neplodnih dana i metode merenja bazalne temperature) tokom gastrointestinalnih poremećaja i tokom sledećih 7 dana. Ukoliko se tokom trajanja ovih 7 dana pakovanje leka potroši, sledeće pakovanje treba uzeti bez pravljenja pauze. U ovoj situaciji, obustavno krvarenje ne treba očekivati pre završetka drugog pakovanja leka. Ukoliko pacijentkinja nema obustavno krvarenje tokom perioda kada se ne uzimaju tablete, a nakon završetka drugog pakovanja leka, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se započne naredno pakovanje. Ako postoji mogućnost da će gastrointestinalni poremećaj biti produžen, trebalo bi da se razmotre druge metode kontracepcije.

Deca: Nije primenljivo.

Starije osobe: Nije primenljivo.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smeju se primenjivati ukoliko je prisutno neko od dole navedenih stanja. Ako se neko stanje pojavi prvi put tokom upotrebe KHK, treba odmah prekinuti sa upotrebom ovog leka.

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija - postojeća VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena ili plućna embolija)
  - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za VTE, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (uključujući Faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Velika hirurška intervencija sa produženom imobilizacijom (videti odeljak 4.4)

- Visok rizik od VTE usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4)
- Prisutna arterijska tromboembolija ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar u anamnezi ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
  - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitela (antikardiolipidna antitela, lupus antikoagulans)
  - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
  - Visok rizik od arterijske tromboembolije zbog prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili postojanja jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
    - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija
- Prisustvo teškog oboljenja jetre ili teško oboljenje jetre u anamnezi, npr. aktivni virusni hepatitis i težak oblik ciroze, sve dok se vrednosti koje ukazuju na funkciju jetre ne vrate na normalu.
- Postojeći ili ranije prisutni tumori jetre (benigni ili maligni)
- Postojeći ili ranije prisutni tumor dojke.

Istovremena primena leka Microgynon 30 i lekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, kao i lekova koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Upozorenja:

- Ukoliko je prisutno bilo koje od stanja ili faktora rizika navedenih u nastavku teksta, potrebno je prodiskutovati sa ženom da li je lek Microgynon 30 odgovarajući za nju
- U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od ovih stanja ili faktora rizika, ženu treba posavetovati da se obrati svom lekaru, koji će doneti odluku da li treba prekinuti primenu leka Microgynon 30.

##### Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na nekorišćenje leka.

**Lekovi koji sadrže levonorgestrel (kao što je lek Microgynon 30), norgestimat ili noretisteron su povezani sa najnižim rizikom od VTE.**

**Odluku o primeni leka Microgynon 30 treba doneti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi bili sigurni da ona razume rizik od VTE povezan sa primenom leka Microgynon 30, kako njeni trenutni faktori rizika utiču na ovaj rizik i da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primene leka.**

**Takođe, postoje neki dokazi da je rizik povećan kada se primena KHK ponovo započne nakon pauze od 4 nedelje ili duže.**

Kod približno 2 žene od njih 10000 koje ne koriste KHK i nisu trudne razvije se VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena taj rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (videti u nastavku teksta).

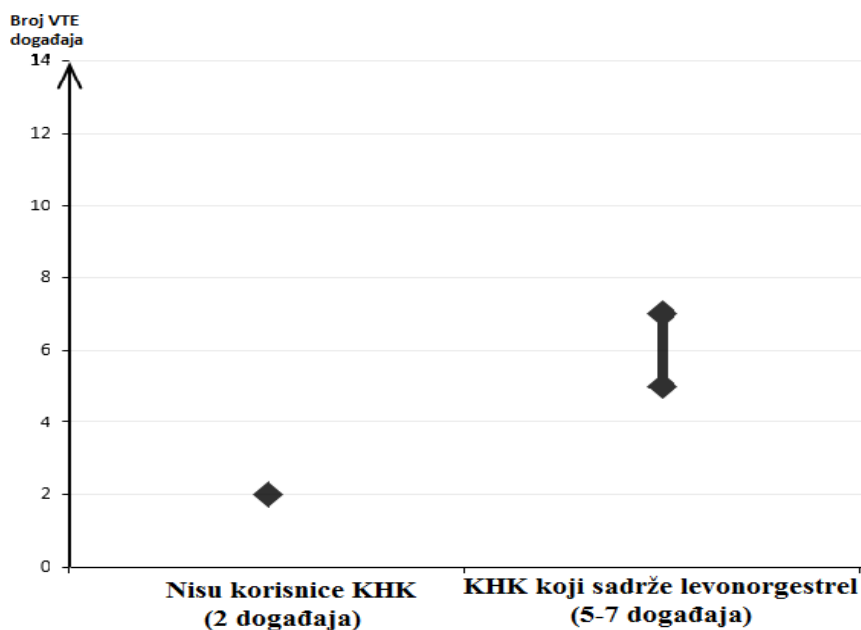
Procenjuje se da od 10000 žena koje koriste KHK koji sadrži levonorgestrel, kod 6<sup>1</sup> žena će doći do razvoja VTE tokom godinu dana.

<sup>1</sup> Srednja vrednost raspona od 5-7 na 10,000 žena-godina, na osnovu relativnog rizika kod uzimanja KHK koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6.

Ovaj broj slučajeva VTE koji se javlja godišnje, manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće ili postpartalnog perioda.

VTE može da bude sa smrtnim ishodom u 1-2% slučajeva.

**Broj VTE događaja na 10000 žena za godinu dana**



Kod korisnica KHK, izuzetno retko je zabeležena pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepatickim, mezenteričkim, renalnim, cerebralnim ili retinalnim venama i arterijama.

### **Faktori rizika za VTE**

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnica KHK može da bude značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako je prisutan veći broj faktora rizika (videti tabelu).

Lek Microgynon 30 je kontraindikovano kod žena sa većim brojem faktora rizika, zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3).

Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

**Tabela: Faktori rizika za VTE**

<b>Faktor rizika</b>	<b>Napomena</b>
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase.  Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.

<p>Produžena imobilizacija, velika hirurška intervencija, bilo kakva hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurška intervencija ili velika trauma.</p> <p>Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom duže od 4 sata, takođe, može biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika</p>	<p>U tim situacijama savetuje se prekid primene tableta (u slučaju planirane hirurške intervencije najmanje 4 nedelje pre intervencije), i nastaviti sa primenom tek nakon što prođu 2 nedelje od potpune remobilizacije. Potrebno je primenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbegla neplanirana trudnoća.</p> <p>Ako primena leka Microgynon 30 nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primenu antitrombotičke terapije.</p>
<p>Pozitivna porodična anamneza (VTE kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).</p>	<p>Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.</p>
<p>Druga medicinska stanja povezana sa VTE</p>	<p>Karcinom, sistemski <i>lupus erythematosus</i>, hemolitičko-uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (<i>Chron</i>-ova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih ćelija.</p>
<p>Starija životna dob</p>	<p>Naročito posle 35. godine života</p>

Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu od 6 nedelja posle porođaja (za informacije o "Trudnoći i dojenju" videti odeljak 4.6).

#### **Simptomi VTE (tromboza dubokih vena i plućna embolija)**

U slučaju pojave simptoma VTE, ženama treba savetovati da odmah zatraže hitnu medicinsku pomoć i da obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi tromboze dubokih vena (TDV) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osetljivost noge koji se mogu osećati samo tokom stajanja ili hodanja;
- povećanu toplotu zahvaćene noge; crvenilo ili promenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadna pojava neobjašnjivog nedostatka vazduha ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa iskašljavanjem krvi (hemoptiza);
- oštar bol u grudima;
- jaka ošamućenost ili vrtoglavica;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak vazduha, kašalj) su nespecifični i mogu da se pogrešno protumače kao uobičajeniji ili manje ozbiljni neželjeni događaji (npr. infekcije respiratornog trakta).

Drugi znaci okluzije krvnog suda mogu uključivati: iznenadni bol, oticanje i plavičastu obojenost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa skoro trenutno.

#### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološke studije su povezivale primenu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti fatalni.

## **Faktori rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje koriste KHK povećava se kod žena sa faktorima rizika (videti tabelu). Primena leka Microgynon 30 je kontraindikovana ako je kod žene prisutan jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE, zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako je kod žena prisutno više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK se ne sme propisati (videti odeljak 4.3).

**Tabela: Faktori rizika za ATE**

<b>Faktor rizika</b>	<b>Napomena</b>
Starija životna dob	Posebno kod žena starijih od 35. godine
Pušenje	Ženama treba savetovati da ne puše ako žele da koriste KHK. Ženama starijim od 35 godina koje nastave da puše treba strogo savetovati da odaberu drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase.  Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (ATE kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, a posebno u relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života)	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja, pre nego što se donese odluka o primeni bilo kog KHK.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primene KHK (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) mogu biti razlog trenutnog prekida primene KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski <i>lupus erythematosus</i> .

## **Simptomi ATE**

U slučaju pojave ovih simptoma, ženama treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć i obaveste lekara da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tela;
  - iznenadne probleme sa hodom, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
  - iznenadnu konfuziju, otežan govor ili razumevanje;
  - iznenadne probleme sa vidom na jedno ili oba oka;
  - iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju nepoznatog uzroka;
  - gubitak svesti ili nesvesticu sa ili bez epileptičnog napada;
- Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodnost, pritisak, težinu (tromost), osećaj stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti;
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku, želudac;
- osećaj punoće, loše varenje ili gušenje;
- preznajavanje, mučninu, povraćanje ili vrtoglavicu;
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

## Medicinski pregled/konsultacije

Pre uvođenja ili ponovnog uvođenja leka Microgynon 30, potrebno je uzeti kompletnu anamnezu (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmeriti krvni pritisak i izvršiti fizikalni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (videti odeljak 4.3) i upozorenja (videti odeljak 4.4).

Važno je ženi skrenuti pažnju na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan sa lekom Microgynon 30 u poređenju sa drugim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i kako postupiti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu bi takođe trebalo uputiti da pažljivo pročita Uputstvo za lek i da se pridržava datih saveta. Učestalost i vrsta pregleda trebalo bi da se zasnivaju na zvaničnim vodičima i da budu prilagođeni svakoj ženi ponaosob.

Ženama treba objasniti da primena hormonskih kontraceptiva ne dovodi do zaštite od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Treba ispitati vaginalno krvarenje čiji je uzrok nepoznat, a pobuđuje sumnju da je izazvano nekim zdravstvenim problemom.

## Stanja koja zahtevaju strogi medicinski nadzor

Odluka da se propišu kombinovani oralni kontraceptivi (KOK) mora da se donese na osnovu kliničke procene i u konsultaciji sa korisnicom. Pogoršanje ili prva pojava bilo kog od ovih stanja ili faktori rizika mogu da ukažu na to da primenu tableta za kontracepciju treba prekinuti. Korisnica treba da se obrati svom lekaru, koji zatim treba da donese odluku o tome da li primena KOK treba da se prekine:

- Dijabetes melitus sa blagim vaskularnim oboljenjem ili blagom nefropatijom, retinopatijom ili neuropatijom.
- Hipertenzija koja je odgovarajuće kontrolisana, tj. sistolni pritisak >140 do 159 mmHg ili dijastolni pritisak > 90 do 94 mmHg (takođe videti odeljak 4.4 „Razlozi da se oralna kontracepcija odmah prekine“).
- Porfirija.
- Gojaznost.
- Migrena.
- Kardiovaskularna oboljenja.

## **Razlozi da se oralna kontracepcija odmah prekine:**

Kada se prekida oralna kontracepcija, da bi se osiguralo održavanje kontraceptivne zaštite, treba koristiti nehormonsku kontracepciju.

1. Prva pojava ili pogoršanje migrenoznih glavobolja ili pojava neuobičajeno čestih ili jakih glavobolja
2. Iznenadni poremećaji vida, sluha ili drugi poremećaji percepcije
3. Prvi znaci tromboze ili ugrušaka krvi (npr. neuobičajeni bolovi u nogama ili otoci noge(u), probadajući bolovi pri disanju ili kašljanje bez nekog očiglednog razloga). Osećaj bola ili stezanja u grudima.
4. Četiri nedelje pre planirane veće operacije (npr. abdominalne, ortopedske), svake hirurške intervencije na nogama, medicinskog lečenja varikoznih vena ili produžene imobilizacije, npr. nakon nesreća ili hirurške intervencije. Ne počinjati ponovnu primenu sve dok se ne navrše 2 nedelje pune pokretljivosti. U slučaju hitne hirurške intervencije, profilaktička terapija tromboze, npr. supkutani heparin, je obično indikovano.
5. Pojava žutice, hepatitisa, svraba po celom telu
6. Značajan porast krvnog pritiska
7. Jak bol u gornjem delu abdomena ili uvećanje jetre
8. Očigledno pogoršanje stanja za koja je poznato da mogu da se pogoršavaju tokom uzimanja oralne kontracepcije ili tokom trudnoće (videti odeljak 4.4 „Stanja koja se pogoršavaju u trudnoći ili tokom prethodnog korišćenja KOK“ pod „Ostala stanja“).

## Tumori

Prijavljene su brojne epidemiološke studije o rizicima za nastanak karcinoma jajnika, endometrijuma, cerviksa i dojke kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive. Postoje jasni dokazi da visoke doze kombinovanih oralnih kontraceptiva obezbeđuju značajnu zaštitu kako od karcinoma jajnika, tako i od karcinoma endometrijuma. Međutim, nije jasno da li niske doze kombinovanih oralnih kontraceptiva u istoj meri nose zaštitne efekte.

- *Karcinom dojke*

Rezultati meta analize 54 epidemiološke studije su pokazali da postoji neznatno povećanje relativnog rizika (RR = 1,24) za dijagnostikovanje karcinoma dojke kod žena koje trenutno koriste kombinovane oralne kontraceptive (KOK). Uočena šema povećanog rizika može da bude usled ranije dijagnoze karcinoma dojke kod korisnica KOK, bioloških efekata KOK ili kombinacije oba. Dodatni slučajevi raka dojke će verovatno biti češće dijagnostikovani kod žena koje koriste kombinovane oralne kontraceptive ili kod žena koje su koristile ove lekove u poslednjih 10 godina, nego kod žena koje nikada nisu koristile kombinovane oralne kontraceptive.

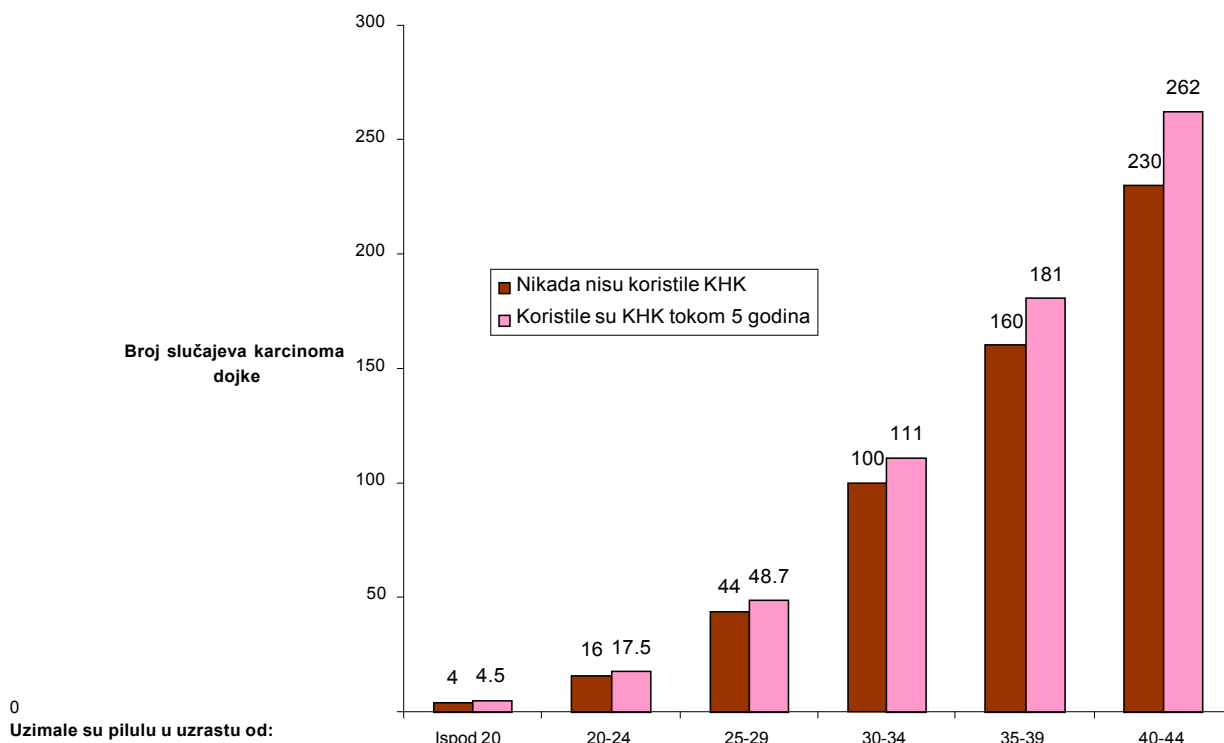
Karcinom dojke je redak među ženama mlađim od 40 godina, bez obzira da li uzimaju KOK ili ne. Dok se osnovni rizik povećava sa godinama života, povećanje broja dijagnoza karcinoma dojke kod trenutnih i nedavnih korisnica KOK je malo u odnosu na ukupan rizik karcinoma dojke (videti dijagram).

Najznačajniji faktor rizika za karcinom dojke kod korisnica KOK jesu godine života kada žene prekinu sa KOK; što je starost pri prestanku veća, više je dijagnoza karcinoma dojke. Dužina korišćenja je manje značajna, tako da 10 godina nakon prestanka uzimanja kombinovanih oralnih kontraceptiva rizik, čini se, više nije povećan.

Korisnicama se mora skrenuti pažnja na potencijalno povećanje rizika od nastanka karcinoma dojke i proceniti korist kombinovane oralne kontraceptivne terapije, imajući u vidu činjenicu da ovi lekovi pružaju značajnu zaštitu od pojave drugih vrsta karcinoma (npr. karcinom jajnika i endometrijuma).

Prikazan je procenjeni kumulativni broj karcinoma dojke na 10000 žena koji je dijagnostikovao kod žena koje su koristile kombinovane oralne kontraceptive tokom 5 godina i do 10 godina nakon prekida KOK, u poređenju sa brojem karcinoma dojke koji je dijagnostikovao kod 10000 žena koje nikad nisu koristile KOK.





Karcinom nađen do godine starosti: 30 35 40 45 50 55

- Karcinom grlića materice

Najvažniji faktor rizika za karcinom grlića materice je perzistentna HPV infekcija. Neke epidemiološke studije su ukazale da dugotrajno korišćenje KOK može dodatno da doprinese povećanju ovog rizika, ali i dalje postoji kontradikcija o obimu u kojem ovaj nalaz može da se pripisuje drugim efektima, npr. skriningu cerviksa i seksualnom ponašanju uključujući korišćenje barijerne metode kontraceptivne zaštite.

- Karcinom jetre

U retkim slučajevima benigni, i u još ređim slučajevima maligni tumori jetre, koji su u izolovanim slučajevima doveli do intraabdominalnih krvarenja opasnih po život, su uočeni nakon korišćenja hormonskih supstanci kao što su supstance koje sadrži lek Microgynon 30. Ukoliko se javi ozbiljne tegobe u gornjem delu abdomena, uvećanje jetre ili znaci intraabdominalnog krvarenja, mogućnost postojanja tumora jetre treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu.

### Ostala stanja

Ne može se isključiti mogućnost da se u toku korišćenja kombinovanih oralnih kontraceptiva neke hronične bolesti mogu pogoršati.

- Poznate hiperlipidemije

Žene sa hipertrigliceridemijom, ili porodičnom istorijom hipertrigliceridemije, mogu da imaju povećan rizik za nastanak pankreatitisa kada koriste KOK.

Žene sa hiperlipidemijama imaju povećan rizik za nastanak arterijske bolesti (videti odeljak 4.4 „Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)”). Međutim rutinski skrining žena koje uzimaju KOK nije pogodan.

- Krvni pritisak

Hipertenzija je faktor rizika za nastanak moždanog udara i infarkta miokarda (videti odeljak 4.4 „Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)”). Iako je primećeno blago povećanje krvnog pritiska kod mnogih žena koje uzimaju KOK, klinički relevantna povećanja su retka. Međutim, ako se tokom korišćenja KOK javi stalna hipertenzija, treba uvesti antihipertenzivno lečenje na nivou od 160/100 mm Hg kod pacijenata bez komplikacija ili od 140/90 mm Hg kod onih sa oštećenjem ciljnih organa, ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem, dijabetesom ili sa povišenim kardiovaskularnim faktorima rizika. Odluke o nastavku korišćenja KOK treba doneti kada se postignu niže vrednosti krvnog pritiska i može da se preporuči alternativna kontracepcija.

- Stanja koja se pogoršavaju u trudnoći ili tokom prethodnog korišćenja KOK

Prijavljeno je da su se sledeća stanja javila ili pogoršala i tokom trudnoće i pri korišćenju KOK. Ako se nešto od sledećeg javi tokom korišćenja leka Microgynon 30, treba razmotriti prekid njegove primene:

- žutica i/ili pruritus povezani sa holestazom
- KOK mogu da povećaju rizik od formiranja kamena u žučnoj kesi i mogu da pogoršaju postojeće oboljenje
- sistemski eritemski lupus
- gestacijski herpes
- gubitak sluha povezan sa otosklerozom
- anemija srpastih ćelija
- poremećaj funkcije bubrega
- nasledni angioedem
- svako drugo stanje čije se pogoršanje javilo kod žene pojedinačno tokom trudnoće ili prethodnog korišćenja KOK.

- Angioedem

Egzogeni estrogenu mogu da izazovu ili pogoršaju simptome naslednog ili stečenog angioedema.

- Poremećaji funkcije jetre

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu da zahtevaju prekid korišćenja KOK dok se vrednosti parametara funkcije jetre ne vrata na normalu. Vraćanje holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog sa holestazom koji su se javili tokom trudnoće ili prethodnog korišćenja polnih steroida zahteva prekid KOK.

- Dijabetes (bez vaskularnih komplikacija)

Insulin zavisni dijabetičari bez vaskularnog oboljenja mogu da koriste KOK. Međutim treba zapamtiti da svi dijabetičari imaju povećan rizik od nastanka arterijskog oboljenja i to treba da se uzme u obzir pri propisivanju KOK. Primena KOK kod dijabetičara sa postojećim vaskularnim oboljenjem je kontraindikovana (videti odeljak 4.3 “Kontraindikacije”).

Mada KOK mogu da utiču na perifernu insulinsku rezistenciju i na toleranciju glukoze, nema dokaza za potrebu promene terapijskog režima kod dijabetičara koji koriste niske doze KOK (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa dijabetesom treba pažljivo posmatrati tokom korišćenja KOK.

- Psihijatrijski poremećaji

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznata neželjena dejstva koja se mogu javiti pri upotrebi hormonske kontracepcije (videti odeljak 4.8). U toku upotrebe hormonskih kontraceptiva, može se javiti teška depresija koja predstavlja rizik za suicidalno ponašanje i suicide. Žene koje uzimaju lek treba savetovati da se obrate lekaru u slučaju pojave promena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i pojavu simptoma ubrzo posle početka terapije.

- Hloazma

Hloazma može da se javi povremeno, naročito kod žena kod kojih se hloazma javila u trudnoći. Žene sa tendencijom za pojavu hloazmi treba da izbegavaju izlaganje suncu ili ultravioletnom zračenju tokom uzimanja KOK

- Promene menstrualnog ciklusa

*Oskudno menstrualno krvarenje:* ovo nije abnormalno i može da se očekuje kod nekih korisnica. Zapravo to može da bude i povoljno ako su prethodna menstrualna krvarenja bila obilna.

*Propuštena menstruacija:* Povremeno može potpuno izostati krvarenje tokom prekida uzimanja tableta za kontracepciju. Ako su se tablete pravilno uzimale, vrlo malo je verovatno da je došlo do trudnoće. Ukoliko ne dođe do krvarenja kada se završi sa uzimanjem poslednje tablete iz drugog pakovanja, pre nastavka sa sledećim pakovanjem treba isključiti mogućnost trudnoće.

*Intermenstrualno krvarenje:* Neregularno krvarenje (tačkasto krvarenje ili probojno krvarenje) se može javiti naročito tokom prvih meseci korišćenja leka. Prema tome, procena bilo kakvog neregularnog krvarenja ima smisla tek nakon intervala za adaptaciju od oko tri ciklusa. Ako je neregularno krvarenje uporno, ili se javi nakon prethodnih regularnih ciklusa, treba razmotriti mogućnost da postoje nehormonski uzroci i treba uraditi odgovarajuća dijagnostička određivanja u cilju isključivanja maligniteta ili trudnoće. Ovo može da uključi kiretažu.

Kod nekih žena nakon prekida upotrebe tableta za kontracepciju mogu da se jave amenoreja ili oligomenoreja, naročito ako su ta stanja postojala pre korišćenja. Korisnice treba da se obaveste o ovoj mogućnosti.

- Nepodnošenje laktoze i saharoze

Svaka tableta ovog medicinskog proizvoda sadrži 32,97 mg laktoze, monohidrat i 19,371 mg saharoze. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, intolerancije na galaktozu npr. galaktozemijom ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

- Smanjena efikasnost

Efikasnost KOK može da bude smanjena u slučaju propuštenih tableta, povraćanja ili dijareje ili istovremenog korišćenja drugih lekova.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Napomena:

Potrebno je obratiti pažnju na informacije za propisane lekove koji se uzimaju istovremeno, radi identifikovanja potencijalnih interakcija.

- Interakcije

##### Induktori enzima

Do interakcija može doći sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime (naročiti citohrom P450 3A4), što može dovesti do povećanja klirensa polnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili izostanka kontraceptivnog efekta.

Indukcija enzima se može uočiti već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna enzimaska indukcija se obično postiže u roku od par nedelja. Indukcija enzima se može održati još oko 4 nedelje nakon prestanka terapije.

Žene na kratkotrajnom lečenju bilo kojim od ovih lekova privremeno treba da koriste barijernu metodu kontracepcije kao dodatak uz KOK ili da odaberu neki drugi metod kontracepcije. Treba primenjivati barijernu metodu kontracepcije tokom istovremene upotrebe ovih lekova, kao i 28 dana nakon prestanka njihove upotrebe. Ako period tokom koga se koristi barijerna metoda kontracepcije prevazilazi trenutno pakovanje leka, uzimanje naredne kutije leka treba započeti bez pravljenja pauze. U toj situaciji, krvarenje ne treba očekivati pre završetka druge kutije leka. Ukoliko korisnica nema krvarenje tokom perioda kada se ne uzimaju tablete, a nakon završetka druge kutije leka, mogućnost trudnoće se mora isključiti pre nego što se započne naredna kutija leka.

Žene koje primaju dugotrajnu terapiju induktorima enzima jetre treba da koriste neki drugi metod kontracepcije.

Sledeći lekovi mogu imati klinički značajne interakcije sa KOK:

- *Antikonvulzivi:* barbiturati (uključujući fenobarbital), primidon, fenitoin, karbamazepin,

- okskarbazepin, topiramat
- *Antibiotici/antimikotici*: grizeofulvin, rifampicin.
- *Biljni lekovi*: kantarion (*Hypericum perforatum*)
- *Antiretrovirusni lekovi*: ritonavir, nelfinavir, nevirapin

Napomena: Postoje i drugi antiretrovirusni lekovi koji mogu povećati koncentraciju polnih hormona u plazmi.

*Supstance koje smanjuju klirens KOK (inhibitori enzima):*

Snažni i umereni inhibitori CYP 3A4, poput azolnih antimikotika (npr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol) i makrolida (npr. eritromicin) mogu povećati koncentraciju estrogena i/ili progestina u plazmi.

Pokazano je da etorikoksib u dozama od 60 do 120 mg/dan, povećava koncentraciju etinilestradiola 1,4 odnosno 1,6 puta, pri istovremenoj upotrebi sa kombinovanim hormonskim kontraceptivima, koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

#### Uticaji na druge lekove

Oralni kontraceptivi mogu da utiču na metabolizam nekih drugih lekova. Prema tome, koncentracije u plazmi i tkivima mogu da se povećaju (npr. ciklosporin, tizanidin, teofilin) ili smanje (npr. lamotrigin).

#### Farmakodinamske interakcije

Tokom kliničkih ispitivanja na pacijentkinjama kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) lečene lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabeležene su povišene vrednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), koje su značajno učestalije kod žena koje primenjuju lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK). Dodatno, kod pacijentkinja koje su lečene lekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, zabeležene su povišene vrednosti transaminaza (ALT), kod onih žena koje su primenjivale lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (videti odeljak 4.3).

Iz tog razloga, korisnice leka Microgynon 30 moraju preći na druge metode kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode) pre početka lečenja gore navedenom kombinacijom lekova. Sa primenom leka Microgynon 30 se može ponovo započeti 2 nedelje nakon završetka lečenja gore navedenom kombinacijom lekova.

#### • Laboratorijski testovi

Korišćenje oralnih kontraceptiva može da utiče na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre jetre, tireoidee, funkcije bubrega i nadbubrežne žlezde, nivoe transportnih proteina u plazmi, npr. globulin koji vezuje kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Prema tome, pre početka laboratorijskih testova osoblje laboratorije treba da se obavesti o korišćenju tableta za kontracepciju.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Primena leka Microgynon 30 nije indikovana u toku trudnoće. Ako dođe do trudnoće tokom upotrebe leka Microgynon 30, dalje uzimanje leka treba prekinuti. Međutim, obimne epidemiološke studije nisu otkrile ni povećan rizik urođenih mana kod dece čije su majke upotrebljavale KOK pre trudnoće, niti teratogeni efekat kada su KOK slučajno uzeti tokom rane trudnoće.

Povećan rizik od VTE tokom postpartalnog perioda mora se uzeti u obzir prilikom ponovnog uvođenja leka Microgynon 30 (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Korišćenje leka Microgynon 30 tokom dojenja može da dovede do smanjenja zapremine izlučenog mleka i do promene njegovog sastava. Male količine aktivnih supstanci se izlučuju putem mleka. Te količine mogu da utiču na dete, naročito tokom prvih 6 nedelja nakon porođaja. Majkama koje doje može da se preporuči da kao zamenu koriste neki drugi metod kontracepcije.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Etinilestradiol/levonorgestrel nemaju ili imaju zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanjem mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije pri upotrebi leka Microgynon 30 su mučnina, abdominalni bol, povećanje telesne mase, glavobolja, depresivno raspoloženje, promena raspoloženja, bol u dojkama, osetljivost dojki. Ove neželjene reakcije se javljaju kod  $\geq 1\%$  korisnica.

Ozbiljne neželjene reakcije su arterijska i venska tromboembolija.

Sledeći neželjeni događaji su prijavljeni tokom korišćenja etinilestradiola/levonorgestrela:

Klasa organskog sistema	Neželjeni događaji prijavljeni u kliničkim ispitivanjima			Neželjeni događaji prijavljeni posle stavljanja u promet
	Često ( $\geq 1/100$ )	Povremeno ( $\geq 1/1000, <1/100$ )	Retko ( $< 1/1000$ )	
Poremećaji oka			Nepodnošenje kontaktnih sočiva	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, Bolovi u abdomenu	Povraćanje, Dijareja		Kronova bolest, Ulcerozni kolitis
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost	Pogoršanje naslednog angioedema
Ispitivanja	Povećanje telesne mase		Smanjenje telesne mase	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Zadržavanje tečnosti		Hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Migrena		Pogoršanje horee
Vaskularni poremećaji			Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)	
Hepatobilijarni poremećaji				Poremećaji funkcije jetre
Psihijatrijski poremećaji	Depresivno raspoloženje, Promena raspoloženja	Smanjen libido	Pojačan libido	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol u dojkama, Osetljivost dojki	Hipertrofija dojki	Vaginalni iscedak, Iscedak iz dojki	Smanjeno menstrualno krvarenje, tačkasto krvarenje, probojno krvarenje i propušteno krvarenje

				tokom prekida uzimanja, amenoreja, nakon prestanka uzimanja tableta za kontracepciju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Ospa, Urtikarija	<i>Erythema nodosum, Erythema multiforme</i>	Hloazma

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Kod žena koje koriste KHK uočen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, što je detaljnije opisano u odeljku 4.4.

Kod žena koje uzimaju KOK prijavljeni su sledeći ozbiljni neželjeni događaji, o kojima se govori u odeljku 4.4 „Posebna upozorenja i posebne mere opreza pri upotrebi leka“:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Moždani udari (npr. tranzitorni ishemijski atak, ishemijski moždani udar, hemoragijski moždani udar)
- Hipertenzija
- Tumori jetre (benigni i maligni)

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je veoma blago povećana među korisnicima KOK. Pošto je karcinom dojke redak kod žena mlađih od 40 godina, povišeni broj je mali u odnosu na ukupni rizik od karcinoma dojke. Uzročno posledična povezanost sa korišćenjem KOK je nepoznata. Za dodatne informacije videti odeljke 4.3 „Kontraindikacije“ i 4.4 „Posebna upozorenja i posebne mere opreza pri upotrebi leka“.

#### Stanja za koja je prijavljeno da su se pogrošavala tokom trudnoće ili prethodnog korišćenja KOK

Žutica i/ili pruritus povezani sa holestazom; stvaranje kamena u žuči; sistemski eritemski lupus; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan sa otosklerozom; srpasta anemija; bubrežna disfunkcija; nasledni angioedem; porfirija; karcinom cerviksa

Promene tolerancije glukoze ili dejstvo na perifernu rezistenciju na insulin su prijavljeni kod žena koje su koristile KOK (videti odeljak 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nije bilo izveštaja o ozbiljnim efektima usled predoziranja. Predoziranje može da izazove mučninu, povraćanje i kod žena, krvarenje tokom prekida uzimanja.

Ne postoje specifični antidoti, a lečenje treba da bude simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; gestageni i estrogeni, fiksne kombinacije

**ATC šifra:** G03AA07

Lek Microgynon 30 je kombinacija estrogena/progestagena koja inhibira ovulaciju supresijom luteinizirajućeg hormona u sredini ciklusa, povećava viskozitet cervikalnog mukusa čime se onemogućava prodor sperme i endometrijum onesposobljava za implantaciju jajne ćelije.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

- Levonorgestrel

Levonorgestrel se brzo i kompletno resorbuje. Maksimalna koncentracija u serumu od oko 3 nanograma/mL, se dostiže za oko jedan sat posle uzimanja leka Microgynon 30. Koncentracija u serumu zatim opada u 2 faze sa poluvremenom eliminacije od 0,5 sati i 20 sati. Metabolički klirens leka iz plazme je oko 1,5 mL/min/kg.

Levonorgestrel se ne izlučuje nepromenjen, već u obliku metabolita sa poluvremenom eliminacije od približno jednog dana, u skoro identičnom odnosu preko bubrega i žuči. Levonorgestrel se obimno metaboliše. Glavni metaboliti u plazmi su nekonjugovani i konjugovani oblici 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel. Na osnovu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, glavni enzim uključen u metabolizam levonorgestrela je CYP 3A4.

Levonorgestrel se vezuje za serumski albumin i globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Samo oko 1,5 % od ukupne koncentracije se nalazi u slobodnoj formi, dok je oko 65 % vezano za SHBG. Relativni odnos ovih frakcija (slobodna, vezana za albumin, vezana za SHBG) zavisi od koncentracije SHBG. Nakon indukcije vezujućih proteina, frakcija hormona vezanog za SHBG raste, dok slobodna frakcija i frakcija vezana za albumin opadaju.

Nakon ponovljene dnevne primene, dolazi do dvostruke akumulacije levonorgestrela. Stanje ravnoteže se dostiže tokom druge polovine terapijskog ciklusa. Farmakokinetika levonorgestrela zavisi od koncentracije SHBG u plazmi. Tokom primene leka Microgynon 30, povećanje nivoa SHBG dovodi do istovremenog povećanja kapaciteta za vezivanje polnih hormona i samim tim i do povećanja koncentracije levonorgestrela u serumu.

Koncentracija levonorgestrela u serumu se dalje ne menja nakon 1-3 terapijska ciklusa, s obzirom na činjenicu da je indukcija SHBG završena. U odnosu na pojedinačnu primenu, koncentracija levonorgestrela u serumu pri stanju ravnoteže je 3-4 puta veća.

Apsolutna bioraspodivnost levonorgestrela je skoro 100%.

Kod žena koje doje, oko 0,1% primenjene doze se može preneti sa majke na dete putem mleka.

- Etinilestradiol

Oralno dat etinilestradiol se brzo i kompletno resorbuje. Nakon uzimanja leka Microgynon 30, maksimalna koncentracija u plazmi od približno 100 pg/mL se dostiže za 1-2 sata. Koncentracija zatim opada u 2 faze sa poluvremenom eliminacije od oko 1-2 sata i oko 20 sati. Iz tehničkih razloga, ovi podaci mogu biti dobijeni samo pri većim dozama.

Prividni volumen distribucije je 5L/kg, a metabolički klirens iz plazme je približno 5mL/min/kg za etinilestradiol. Oko 98% etinilestradiola se nespecifično vezuje za serumski albumin.

Nakon oralne primene, etinilestradiol se metaboliše već prilikom resorpcije i prilikom prvog prolaza kroz

jetru, što dovodi do smanjene bioraspoloživosti i individualnih varijacija u bioraspoloživosti. Etinilestradiol se ne eliminiše u nepromenjenom obliku, već u obliku metabolita sa poluvremenom eliminacije od oko 1 dana. Izlučuje se putem urina i žuči u odnosu 40:60.

Zbog poluvremena eliminacije završne eliminacione faze iz plazme, stanje ravnoteže koje se karakteriše 30-40% većim koncentracijama supstance u plazmi se postiže nakon približno 5-6 dana svakodnevne primene.

Apsolutna bioraspoloživost etinilestradiola je podložna interindividualnim varijacijama. Nakon oralne primene, kreće se u opsegu od 40-60% primenjene doze.

Kod žena koje doje, približno 0,02% primenjene doze prelazi sa majke na dete putem mleka.

Drugi lekovi mogu imati negativan ili pozitivan efekat na sistemsku raspoloživost etinilestradiola. Nisu zabeležene interakcije sa vitaminom C. Pri kontinuiranoj upotrebi, etinilestradiol indukuje hepatičku sintezu globulina koji vezuje kortikosteroide (CBG) i SHBG, stepen indukcije SHBG zavisi od tipa i doze istovremeno primenjenog progestagena.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nema podataka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat  
skrob, kukuruzni  
povidon K25  
talk  
magnezijum-stearat

#### Omotač tablete:

saharoza  
povidon K90  
makrogol 6000  
kalcijum-karbonat (E170)  
glicerol 85%  
titan-dioksid (E171)  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)  
glikolmontanat  
talk

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.



## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedan blister sa 21 obloženom tabletom (ukupno 21 obložena tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00919-22-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA UPROMET**

Datum prve dozvole: 11.07.1996

Datum poslednje obnove dozvole: 31.03.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2023.