

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nobabelle Daily, 0,075 mg + 0,030 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda biała tabletką aktywna zawiera 0,075 mg gestodenu i 0,030 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda biała tabletką aktywna zawiera 59,12 mg laktozy jednowodnej.

Każda zielona tabletką placebo zawiera 55,5 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki aktywne: okrągłe, białe tabletki o średnicy około 5,7 mm. Biała tabletką ma wytłoczone „C” po jednej stronie i „33” po drugiej stronie.

Tabletki placebo: okrągłe, zielone tabletki powlekane o średnicy około 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Nobabelle Daily powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Nobabelle Daily, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podawania: podanie doustne

Jak przyjmować Nobabelle Daily

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną białą, aktywną tabletkę na dobę, a przez następne 7 dni jedną zieloną tabletkę placebo. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania (21 białych i 7 zielonych tabletek). Nie ma przerw w stosowaniu tabletek. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po rozpoczęciu przyjmowania zielonych tabletek placebo i może nie zakończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpoczynać stosowanie produktu leczniczego Nobabelle Daily

Jeśli w poprzedzającym miesiącu nie stosowano antykoncepcji hormonalnej

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia). Jeśli przyjmowanie tabletek zostanie rozpoczęte w okresie od 2. do 5. dnia, należy stosować dodatkową, niehormonalną metodę antykoncepcji (metodę barierową/mechaniczną) przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

Zmiana ze złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (ang. CHC – combined hormonal contraceptive), systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego,(plastra)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Nobabelle Daily w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej z poprzedniego opakowania stosowanych tabletek antykoncepcyjnych, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie, w czasie której nie przyjmuje się tabletek lub przyjmuje się tabletki placebo.

Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant lub system domaciczny (ang. IUS) uwalniający progestagen)

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Nobabelle Daily po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu. Pierwszą tabletkę należy przyjąć w następnym dniu po przyjęciu tabletki zawierającej wyłącznie progestagen. W przypadku stosowania implantu lub IUS – w dniu ich usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Informacje dla kobiet karmiących piersią, patrz punkt 4.6.

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia.

Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki jest mniejsze niż 12 godzin, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło więcej niż 12 godzin, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

1 tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować metodę mechaniczną, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem a okresem wolnym od przyjmowania aktywnych tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

2 tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

3 tydzień

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z dwóch poniższych opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie przyjęcia pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra nie robiąc przerwy. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przejść do okresu przyjmowania tabletek placebo trwającego do 7 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie w okresie przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, jak podano w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego blistra.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Nobabelle Daily, bez przyjmowania zielonych tabletek placebo. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Nobabelle Daily należy powrócić po zastosowaniu jak zwykle 7-dniowego okresu przyjmowania tabletek placebo.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy jest ten okres, tym większe jest ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienia śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (ang. CHC) nie należy stosować w razie występowania któregośkolwiek z wymienionych poniżej stanów.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała, antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Zapalenie trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicerydemią, występujące obecnie lub w wywiadzie

- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od steroidów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi)
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów i (lub) czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily.

W razie podejrzanej lub potwierdzonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE lub tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ATE) należy przerwać stosowanie hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. W razie rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy zastosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodne kumaryny).

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Nobabelle Daily może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Nobabelle Daily, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

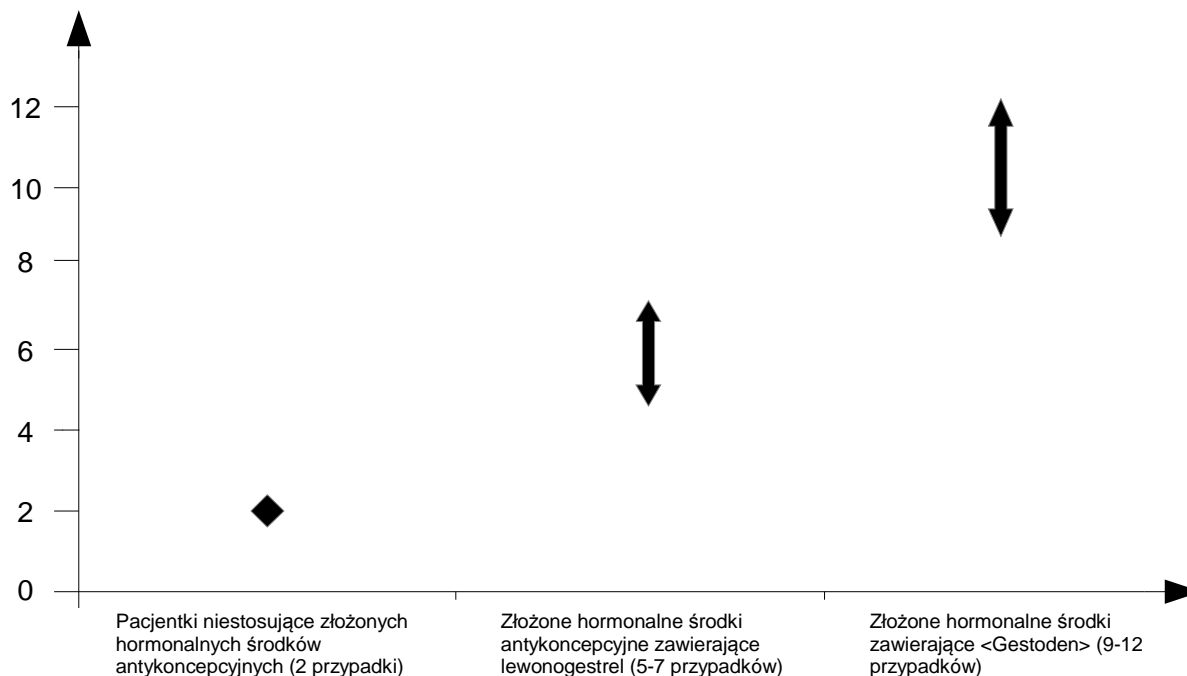
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonogestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonogestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Nobabelle Daily jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaznik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Nobelle Daily nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dotadni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i karmienie piersią” patrz punkt 4.6).

Objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ATE)

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Nobabelle Daily jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały

	palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;

- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

Rak szyjki macicy

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale stosujących CHC, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Rak piersi

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone ryzyko względne ($RR=1,24$) rozpoznania raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania CHC. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio CHC jest niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących CHC, z działania biologicznego CHC lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy niestosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Nowotwory wątroby

U kobiet stosujących CHC rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących CHC wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na krwawienia do jamy brzusznej, w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Inne stany kliniczne

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii podczas stosowania CHC może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania CHC do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczkii cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania CHC.

Mimo że u wielu kobiet stosujących CHC zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadko występujących przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania CHC. Jeżeli podczas stosowania CHC u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nieodpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie CHC. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie CHC.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania CHC następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem CHC: żółtaczkii i (lub) świąd związany z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty

układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, ubytek słuchu związany z otosklerozą.

CHC mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, dlatego należy starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę w okresie stosowania CHC.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki (patrz punkt 4.5), choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania CHC.

Sporadycznie może wystąpić ostuda, zwłaszcza u pacjentek z ostudą w czasie ciąży w wywiadzie. Pacjentki ze skłonnością do występowania ostudy powinny podczas stosowania CHC unikać ekspozycji na słońce lub promieniowanie ultrafioletowe.

W czasie stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily nie należy przyjmować produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu leczniczego Nobabelle Daily w osoczu i osłabienia jego efektów klinicznych (patrz punkt 4.5).

Nobabelle Daily zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

Badanie lekarskie lub konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i specjalnych ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz rodzaj badań należy dobrać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania.

Kobiety należy poinformować, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność CHC może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich CHC mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Mogą one obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli CHC przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak CHC nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym pierwszy brak wystąpienia krwawienia z odstawienia lub jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuowaniem stosowania CHC należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Nobabelle Daily
Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie także okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)). Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu około 10 dni, ale może następnie utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe

Opisywano również brak działania antykoncepcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z antybiotykami, takimi jak penicyliny oraz tetracykliny. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zjawiska.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale leczone jakimkolwiek produktem leczniczym z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancją czynną (lek indukujący enzymy wątrobowe), powinny tymczasowo, oprócz stosowania CHC, stosować dodatkową metodę mechaniczną w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu. W przypadku kobiet leczonych ryfampicyną, oprócz CHC należy stosować dodatkowo metodę mechaniczną przez cały okres przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek CHC z aktualnego blistera, następne opakowanie należy rozpocząć bezpośrednio potem bez zastosowania okresu przyjmowania tabletek placebo.

Kobiety przyjmujące przez dłuższy czas leki indukujące enzymy wątrobowe powinny stosować inną skuteczną niehormonalną metodę antykoncepcji.

Wpływ produktu leczniczego Nobabelle Daily na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Stężenia osoczowe i tkankowe mogą się odpowiednio albo zwiększyć (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek,

stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmiany te zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Nobabelle Daily nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

Obszerne badania epidemiologiczne nie ujawniły ani podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi przez pacjentki stosujące CHC przed zajściem w ciążę, ani teratogennego wpływu CHC na płód w przypadku nieumyślnego ich stosowania we wczesnym okresie ciąży.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Nobabelle Daily należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

CHC mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących CHC. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nobabelle Daily nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylnych oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Do najczęściej zgłaszanych polekowych działań niepożądanych (adverse drug reaction; ADR) (> 1/10) należą krwawienie, nudności, zwiększenie masy ciała, tkliwość piersi i bóle głowy. Zwykle występują na początku terapii i mają charakter przejściowy.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ to < 1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do < 1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, Nerwowość			Płasawica

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do < 1000)	Bardzo rzadko ($< 1/10000$)
Zaburzenia oka	Podrażnienie oczu przy noszeniu soczewek kontaktowych Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			Otoskleroza	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty	Kamica żółciowa	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik		Ostuda	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperlipidemia		
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Nadciśnienie	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zwiększenie wagi ciała Zatrzymywanie płynów			
Zaburzenia układu immunologicznego			Toczeń rumieniowaty	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne krwawienia Brak miesiączki Skąpe miesiączki Tkliwość piersi		Zmiany wydzieliny pochwowej	
Zaburzenia psychiczne	Zmiany libido Depresja Rozdrażnienie			

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne (COC) opisywano niżej wymienione ciężkie zdarzenia niepożądane, patrz punkty 4.3 i 4.4.

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, czyli zakrzepica żył miednicy lub kończyn dolnych i zatorowość płucna.
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
- Guzy wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem CHC nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301,
faks: + 48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień na temat ciężkich objawów niepożądanych na skutek przedawkowania. Do objawów, które mogą być spowodowane przedawkowaniem należą nudności, wymioty i krwawienie z pochwy. Nie ma specyficznego antidotum, a leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania ogólnego.

Progestageny i estrogeny, dawki stałe, kod ATC: G03AA10

Całkowity wskaźnik Pearl (ciąże na skutek zawodności metody + ciąży na skutek zawodności pacjentki) dla preparatu Ethinylestradiol/Gestodene 30/75 μ g wynosi 0,25 (górną granicę 95% przedziału ufności: 0,51). Wskaźnik Pearl dla zawodności metody wynosi 0,08 (górną granicę 95% przedziału ufności: 0,29)

Antykoncepcyjny efekt COC zależy od interakcji różnych czynników. Najważniejszymi spośród tych czynników są zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gestoden

Wchłanianie

Gestoden, przyjęty doustnie, wchłania się szybko i całkowicie. Po pojedynczej dawce maksymalne stężenie w surowicy 4 ng/ml jest osiągnięte w ciągu około godziny. Biodostępność wynosi około 99%.

Dystrybucja

Gestoden wiąże się z albuminą surowicy i globuliną wiążącą hormony płciowe (sex hormone binding globulin; SHBG). Tylko 1-2% całkowitej ilości gestodenu znajduje się w surowicy w postaci wolnego steroidu, podczas gdy 50-70% jest związane z SHBG. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynylestradiolem wpływa na dystrybucję białek surowicy, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminą. Pozorna objętość dystrybucji gestodenu wynosi 0,7 l/kg.

Metabolizm

Gestoden jest całkowicie metabolizowany w poznanych szlakach metabolizmu steroidów. Klirens metaboliczny z surowicy wynosi 0,8 ml/min/kg. W czasie przyjmowania gestodenu razem z etynyloestradiolem nie dochodzi do żadnych interakcji.

Eliminacja

Stężenie gestodenu w surowicy zmniejsza się dwufazowo. Ostatnia faza cechuje się okresem półtrwania 12-15 godzin.

Gestoden nie wydalana się w postaci niezmienionej. Jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 6:4.

Okres półtrwania dla wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień.

Zależność między farmakokinetyką, a farmakodynamiką

Na farmakokinetykę gestodenu wpływ mają stężenia SHBG w surowicy, które zwiększają się trzykrotnie pod wpływem etynyloestadiolu. Przy codziennym podawaniu stężenie gestodenu w surowicy zwiększa się do poziomu przekraczającego około czterokrotnie wartość obserwowaną po pojedynczej dawce i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu podawania.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol, przyjmowany doustnie, wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy, około 80 pg/ml, jest osiągane w ciągu 1-2 godzin. Całkowita biodostępność, wynikająca z koniugacji przedukładowej i metabolizmu pierwszego przejścia wynosi około 60%.

Dystrybucja

W czasie laktacji 0,02% dobowej dawki matki przechodzi do mleka kobiecego.

Etynyloestradiol jest wiązany głównie niespecyficznie z albuminą (około 98,5) i powoduje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol jest poddawany przedukładowej koniugacji zarówno w błonie śluzowej jelita cienkiego jak i w wątrobie. Etynyloestradiol jest metabolizowany głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej, ale powstaje wiele różnych metabolitów hydroksylowych i metylowych i są one stwierdzane w postaci wolnych metabolitów oraz w postaci konjugatów glukuronidowych i siarczanowych. Klirens metaboliczny wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie etynyloestadiolu w surowicy zmniejsza się dwufazowo, a okres półtrwania ostatniej fazy wynosi 24 godziny. Niezmieniony etynyloestradiol nie jest wydalany, natomiast jego metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania dla wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień

Zależność między farmakokinetyką, a farmakodynamiką

Stan stacjonarny występuje po 3-4 dniach, a stężenia etynyloestadiolu w surowicy są wtedy o 30-40% większe niż po pojedynczej dawce.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etynyloestradiol i gestoden nie są genotoksyczne. Badania karcynogenności prowadzone z samym etynyloestradiolem i z etynyloestradiolem w połączeniu z różnymi progestagenami nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie karcynogenne dla kobiet przy stosowaniu zgodnie ze wskazaniami w celu antykoncepcji. Należy jednak pamiętać, że hormony płciowe mogą pobudzać wzrost niektórych tkanek i guzów zależnych od hormonów.

Badania toksyczności reprodukcyjnej dotyczące płodności, rozwoju płodu i zdolności reprodukcyjnych przy stosowaniu samego etynyloestradiolu i etynyloestradiolu w połączeniu z progestagenami nie ujawniły żadnych działań niepożądanych dla ludzi przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki aktywne

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Polakrylina potasowa

Tabletki nieaktywne

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Otoczka:
Hypromeloza 2910
Triacetyna
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna lak (E 132)
Żelaza tlenek Żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30⁰ C.
Blister należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1 x 28 tabletek (21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)

3 x 28 tabletek (3 x 21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)

6 x 28 tabletek (6 x 21 tabletek aktywnych + 7 tabletek placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38

1106 Budapest

Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO