

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Novynette 0,020 mg / 0,150 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,020 mg etinilestradiola i 0,150 mg dezogestrela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 64,3 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 6 mm, s utisnutom oznakom „P9“ na jednoj strani i „RG“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Novynette treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Novynette u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Kako uzimati Novynette**

Uzima se jedna tableta dnevno tijekom 21 uzastopnog dana. Svako sljedeće pakiranje se započinje nakon 7-dnevnog intervala bez uzimanja tableta; tijekom tog intervala obično se javlja prijelomno krvarenje. To krvarenje obično počinje 2. ili 3. dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora prestati prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

##### **Kako započeti s uzimanjem Novynette**

*Ako žena prethodno nije primjenjivala hormonske kontraceptive (tijekom prethodnog mjeseca)*  
Tablete se moraju početi uzimati prvoga dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja). S uzimanjem tableta može se započeti i između 2. i 5. dana, ali je u tom slučaju tijekom prvog ciklusa poželjno istodobno koristiti i mehaničku metodu kontracepcije prvih 7 dana uzimanja tableta.

*Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombiniranog oralnog kontraceptiva, kombiniranog kontracepcijskog vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)*

Žena treba početi uzimati Novynette dan nakon primjene posljednje aktivne tablete (posljednje tablete koja sadrži djelatnu tvar) prethodnog kombiniranog oralnog kontraceptiva, a najkasnije jedan dan nakon

uobičajenog razdoblja bez uzimanja tableta ili nakon posljednje placebo tablete (tablete koja ne sadrži djelatnu tvar) prethodnog kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, poželjno je da Novynette počne uzimati na dan njihova uklanjanja. Žena može početi uzimati Novynette i na dan kada je trebala postaviti novi vaginalni prsten ili transdermalni flaster, ali ne kasnije od toga.

Ako je žena redovito i pravilno koristila prethodnu kontracepcijsku metodu i ako nije trudna, također može prijeći s prethodne hormonske kontracepcije bilo kojeg dana ciklusa.

Razdoblje bez primjene hormona u sklopu prethodne kontracepcijske metode ne smije biti dulje od preporučenoga.

U svim se državama EU-a na tržištu ne moraju nužno nalaziti svi oblici hormonskih kontraceptiva (transdermalni flaster, vaginalni prsten).

*Prelazak s proizvoda koji sadrže samo progestagen (pilula, injekcija ili implantata koji sadrže samo progestagen ili intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta progestagen)*

Žena može s pilula koje sadrže samo progestagen prijeći bilo kada (s implantata ili IUS-a prelazi na dan njihova uklanjanja, a s injekcije na dan sljedeće planirane injekcije), ali u svakom joj slučaju treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta koristi dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

*Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

Žena treba odmah početi uzimati tablete. U tom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.

*Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju*

Za primjenu u dojilja vidjeti dio 4.6.

Ženi treba savjetovati da počne uzimati pilule između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako pilule počne uzimati kasnije, treba joj savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta istodobno koristi i mehaničku metodu kontracepcije. Ako je žena već imala spolni odnos, treba isključiti trudnoću ili pričekati prvu menstruaciju prije početka uzimanja tableta Novynette.

### **Propuštene tablete**

Ako je žena zaboravila uzeti tabletu, a prošlo je **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti zaboravljenu tabletu čim se sjeti, a preostale se tablete uzimaju prema uobičajenom rasporedu.

Ako je žena zaboravila uzeti tabletu, a prošlo je **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena.

U slučaju zaboravljenih tableta u obzir treba uzeti sljedeća dva osnovna pravila:

1. Kontinuirano uzimanje tableta ne smije se prekinuti na dulje od 7 dana.
2. Potrebno je 7 dana neprekidne primjene tableta da bi se postigla odgovarajuća supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnik.

U skladu s time, za svakodnevnu se praksu mogu dati sljedeći savjeti:

#### **1. tjedan**

Žena treba uzeti posljednju zaboravljenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti 2 tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Tijekom sljedećih 7 dana treba istodobno koristiti i mehaničku metodu kontracepcije, npr. prezervativ. Ako je žena imala spolni odnos u prethodnih 7 dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što se više tableta zaboravi i što su one bliže uobičajenom razdoblju bez uzimanja tableta, to je rizik od trudnoće veći.

#### **2. tjedan**

Žena treba uzeti posljednju zaboravljenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti 2 tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena pravilno uzimala tablete tijekom 7 dana koji su prethodili zaboravljenoj tableti, ne treba koristiti dodatne kontracepcijske metode. Međutim, ako to nije slučaj ili ako je žena zaboravila uzeti više od 1 tablete, treba joj preporučiti da tijekom sljedećih 7 dana koristi još jednu kontracepcijsku metodu.

### 3. tjedan

Rizik od smanjene kontracepcijske zaštite neminovan je zbog predstojećeg 7-dnevnog razdoblja bez uzimanja tableta. Međutim, taj se rizik može spriječiti prilagodbom rasporeda uzimanja tableta. Stoga nije potrebno koristiti dodatne kontracepcijske mjere ako se žena pridržava jedne od dviju opcija navedenih u nastavku, pod uvjetom da je tijekom 7 dana koji su prethodili zaboravljenoj tableti pravilno uzela sve tablete. U protivnom ženi treba savjetovati da se pridržava prve od ovih dviju opcija te da tijekom sljedećih 7 dana istodobno koristi još jednu kontracepcijsku metodu.

1. Žena treba uzeti posljednju zaboravljenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti 2 tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Nakon što uzme posljednju tabletu iz trenutnog pakiranja, mora odmah početi uzimati tablete iz sljedećeg blister pakiranja. Dakle, između dvaju pakiranja neće biti razdoblja bez uzimanja tableta. Nije vjerojatno da će žena imati menstrualno krvarenje sve dok ne potroši drugo pakiranje, no može imati točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi se može preporučiti i da prestane uzimati aktivne tablete iz trenutnog pakiranja. U tom slučaju žena treba proći razdoblje bez uzimanja tableta u trajanju do 7 dana, uključujući dane kad je zaboravila uzeti tablete, a zatim nastaviti s primjenom tableta iz sljedećeg pakiranja.

Ako je žena zaboravila uzeti tablete, a zatim u prvom uobičajenom razdoblju bez uzimanja tableta nije imala menstrualno krvarenje, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

#### Savjeti u slučaju probavnih smetnji

U slučaju teških probavnih smetnji apsorpcija možda neće biti potpuna pa je potrebno koristiti dodatne kontracepcijske metode.

Ako unutar 3 - 4 sata nakon uzimanja tablete dođe do povraćanja, primjenjuje se savjet o propuštenim tabletama naveden u dijelu „Propuštene tablete“. Ako žena ne želi promijeniti uobičajen raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu(e) tabletu(e) iz drugog pakiranja.

#### Kako inducirati ili odgoditi prijelomno krvarenje

Ovaj lijek nije indiciran za odgađanje menstruacije. Međutim, u iznimnim slučajevima kada je potrebno odgoditi menstruaciju, žena treba nastaviti s uzimanjem tableta iz sljedećeg pakiranja lijeka Novynette bez razdoblja tijekom kojeg se ne uzimaju tablete. Produljenje ciklusa može se nastaviti po želji, sve dok se ne potroši drugo pakiranje. Tijekom produljenja ciklusa žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje tableta Novynette nastavlja se nakon uobičajenog 7-dnevnog razdoblja bez uzimanja tableta.

Kako bi pomaknula menstruaciju na dan u tjednu koji se razlikuje od onoga na koji je navikla uz trenutni raspored primjene, ženi se može preporučiti da skрати predstojeće razdoblje bez uzimanja tableta za onoliko dana koliko želi. Što je to razdoblje kraće, to je veći rizik da žena neće imati prijelomno krvarenje i da će tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja imati probojno i točkasto krvarenje (kao i kod odgode menstruacije).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Novynette u adolescentica mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete treba uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, po potrebi s tekućinom.

### 4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se neko od tih stanja prvi put pojavi tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva, njihova se primjena mora odmah prekinuti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
  - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.4).
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija.
- Postojeći pankreatitis ili pankreatitis povezan s teškom hipertrigliceridemijom u anamnezi
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi, ako se nalazi testova jetrene funkcije nisu vratili u normalu
- Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi (dobročudni ili zloćudni)
- Potvrđeni zloćudni tumori ovisni o spolnim hormonima ili sumnja da oni postoje (npr. na spolnim organima ili dojčkama)
- Vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka
- Hiperplazija endometrija
- Potvrđena trudnoća ili sumnja na trudnoću
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Novynette je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir ili lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Novynette.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Novynette.

##### *Cirkulatorni poremećaji*

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

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Novynette, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom, kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Novynette i kako njezini trenutno**

**prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počne primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

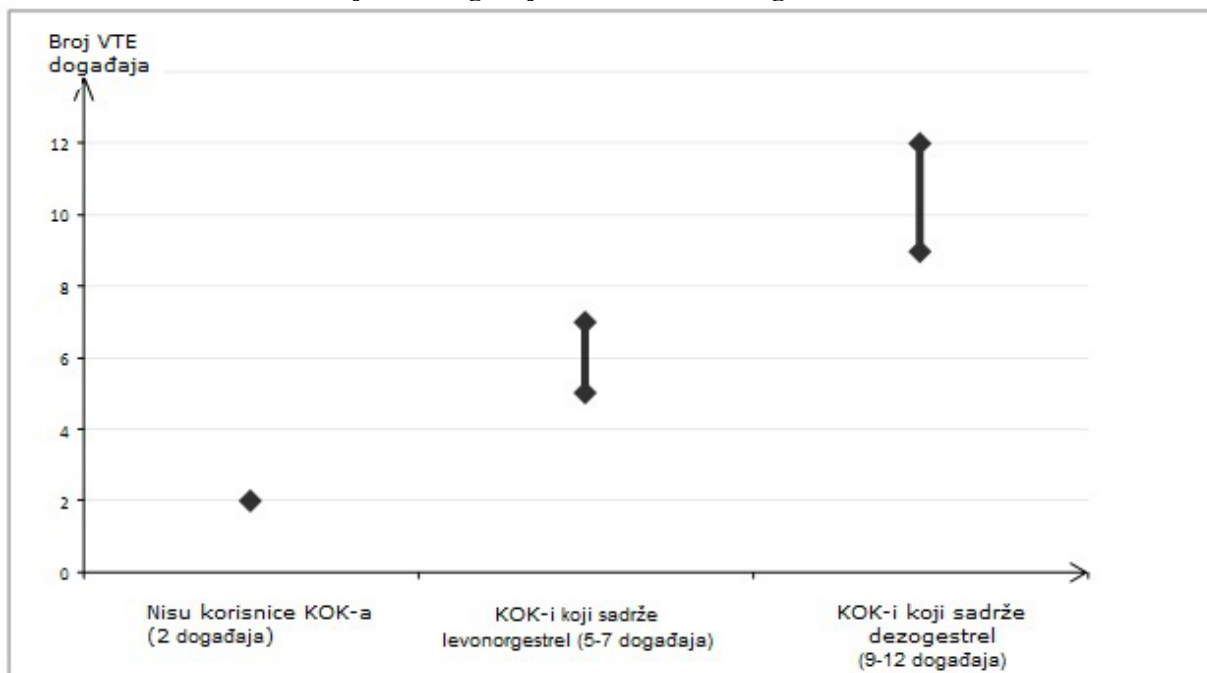
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim osnovnim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procijenjeno je<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži dezogestrel njih između 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2 % slučajeva.

**Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana**



U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenteričnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

### **Čimbenici rizika za VTE**

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Lijek Novynette je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

<sup>1</sup> Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a

koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena lijeka Novynette nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Plodnosti, trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojenost

ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

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

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnicima KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Lijek Novynette je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Napomena</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kakve kombinirane hormonske kontracepcije
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

### **Simptomi ATE**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzan ili nepravilni otkucaji srca.

### *Tumori*

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da je dugotrajna primjena oralnih kontraceptiva dodatan faktor rizika za razvoj raka vrata maternice u žena zaraženih humanim papilomavirusom (HPV). Međutim, još uvijek nije sigurno u kojoj mjeri na taj nalaz utječu ometajući faktori (npr. razlike u broju spolnih partnera ili korištenju mehaničke kontracepcije).

Metaanaliza podataka iz 54 epidemiološka ispitivanja ukazala je na blago povećan relativni rizik (RR = 1,24) od dijagnoze raka dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive. Taj se povećan rizik postupno smanjuje tijekom 10 godina nakon prekida primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da se rak dojke rijetko javlja u žena mlađih od 40 godina, povećanje broja dijagnosticiranih slučajeva raka dojke u trenutnih ili nekadašnjih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva maleno je u odnosu na rizik od raka dojke tijekom njihova čitavog životnog vijeka. U tim ispitivanjima nisu utvrđeni dokazi uzročne povezanosti. Opažen obrazac povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka tih lijekova ili kombinacije navedenoga. Dijagnosticirani slučajevi raka dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva obično su manje klinički uznapredovali nego oni u žena koje nikad nisu uzimale kombinirane oralne kontraceptive.

U korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva rijetko su prijavljeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. Ti su tumori u izoliranim slučajevima uzrokovali po život opasno krvarenje u abdomenu. Ako se u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive pojavi bol u gornjem dijelu abdomena, povećanje jetre ili znakovi krvarenja u abdomenu, u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti mogućnost tumora jetre.

### *Ostala stanja*

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Žene s hipertrigliceridemijom, ili obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije, mogu imati povećani rizik od pankreatitisa za vrijeme uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK).

Iako je blago povišenje krvnog tlaka prijavljeno u mnogih žena koje uzimaju KHK, klinički značajna povišenja su rijetka. Nije ustanovljena sustavna povezanost između primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva i kliničke hipertenzije. Međutim, ako se za vrijeme primjene KHK razvije konstantna klinički značajna hipertenzija, tada je razborito da liječnik prekine primjenu KHK i liječi hipertenziju. Ako se ocijeni primjerenim, primjena KHK se može nastaviti u slučaju postizanja normotenzivnih vrijednosti antihipertenzivnom terapijom.

Prilikom primjene KHK-a, kao i za vrijeme trudnoće, zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, no ne postoje jasni dokazi njihove povezanosti s primjenom KHK-a: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom, stvaranje žučnih kamenaca, porfirija, sistemski lupus eritematosus, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih



kontraceptiva sve dok se parametri jetrene funkcije ne normaliziraju. U slučaju ponovne pojave kolestatske žutice koja se prvi put javila u trudnoći ili tijekom prethodne primjene spolnih hormona potrebno je prekinuti primjenu kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju glukoze, nema dokaza za potrebu mijenjanja terapijskog rasporeda u oboljelih od šećerne bolesti, kod primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Međutim, žene koje boluju od šećerne bolesti treba pomno nadzirati za vrijeme primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Tijekom primjene KHK-a prijavljeni su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Sporadično se može javiti kloazma, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

### **Liječnički pregled/savjetovanje**

Prije prvog ili ponovnog uvođenja kontraceptiva Novynette potrebno je uzeti potpunu anamnezu (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Treba izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled vodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi skrenuti pažnju na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan s lijekom Novynette u usporedbi s drugim kombiniranim oralnim kontraceptivima, te na simptome VTE-a i ATE-a, poznate faktore rizika i mjere koje je potrebno poduzeti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi treba reći i da pažljivo pročita uputu o lijeku te da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena djelotvornost**

Djelotvornost lijeka Novynette može biti smanjena u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2), probavnih smetnji (vidjeti dio 4.2) ili istodobne primjene lijekova koji smanjuju plazmatsku koncentraciju etinilestradiola i/li etonogestrela, aktivnog metabolita dezogestrela (vidjeti dio 4.5).

Tijekom primjene lijeka Novynette ne smiju se uzimati biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenih plazmatskih koncentracija i smanjenog kliničkog učinka lijeka Novynette (vidjeti dio 4.5).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Kod svih se KHK-a može javiti neredovito krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci primjene. Stoga ocjena neredovitog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od približno tri ciklusa.

Ako nepravilnosti u krvarenju potraju ili se pojave nakon prethodno redovitih ciklusa, treba razmotriti nehormonske uzroke, a indicirane su i odgovarajuće dijagnostičke mjere radi isključivanja maligniteta ili trudnoće. To može uključivati kiretažu.

U pojedinih žena prijelomno krvarenje možda neće nastupiti tijekom razdoblja bez uzimanja tableta. Ako je kombinirani hormonski kontraceptiv uziman u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako kombinirani hormonski kontraceptiv nije uziman u skladu s tim uputama prije prvog propuštenog prijelomnog krvarenja ili ako su propuštena dva prijelomna krvarenja, prije nastavka primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva mora se isključiti trudnoća.

### **Povećanje ALT**

Tijekom kliničkih ispitivanja s bolesnicima liječenih zbog hepatitis C virusne infekcije (HCV) s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ili bez ribavirina, porast vrijednosti

transaminaze (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) bilo je značajno češće u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). Osim toga, porasti vrijednosti ALT opaženi su i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol (kao što su KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži laktozu. Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Prilikom savjetovanja o kontracepcijskim metodama treba uzeti u obzir sve gore navedene informacije.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Interakcije

Napomena: Kako bi se utvrdile moguće interakcije, treba pročitati informacije o lijeku za istodobno primijenjene lijekove.

#### Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ili bez ribavirina, ili glekaprevir/pibrentasvir može povećati rizik od porasta vrijednosti ALT (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Stoga korisnice kontraceptiva Novynette moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) prije početka liječenja tom kombiniranom terapijom. Novynette se može ponovno početi uzimati 2 tjedna nakon završetka liječenja navedenom kombiniranom terapijom.

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Učinci drugih lijekova na Novynette*

Moguće su interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomske enzime, **osobito izoenzime citokroma P450 (CYP)**, koje mogu dovesti do povećanog klirensa spolnih hormona te probojnog krvarenja i/ili neučinkovitosti kontraceptiva.

#### Mjere opreza

Indukcija enzima može nastupiti nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično se javlja unutar nekoliko tjedana. Indukcija enzima može potrajati još približno 4 tjedna nakon prekida primjene lijeka.

#### *Kratkoročno liječenje*

Žene koje uzimaju lijekove koji induciraju enzime trebale bi uz kombinirane oralne kontraceptive privremeno koristiti i mehaničku ili neku drugu metodu kontracepcije. Mehanička kontracepcija mora se koristiti tijekom čitavog trajanja istodobne terapije i još 28 dana po njezinu završetku.

Ako terapija potraje i nakon što se potroše sve tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, potrebno je odmah započeti s primjenom tableta iz sljedećeg pakiranja bez uobičajenog razdoblja tijekom kojeg se ne uzimaju tablete.

#### *Dugoročno liječenje*

U žena koje se dugoročno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporučuje se korištenje još jedne pouzdane, nehormonske metode kontracepcije na koju ne utječu lijekovi koji induciraju enzime.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije.

*Lijekovi koji povećavaju klirens lijeka Novynette (induktori enzima), npr.*

fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, određeni inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, nevirapin), a

potencijalno i okskarbazepin, topiramata, rifabutin, felbamata, griseofulvin i pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

#### *Lijekovi s različitim učincima na klirens lijeka Novynette*

Kada se primjenjuju istodobno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze (npr. nelfinavira) i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (npr. nevirapina) i/ili kombinacije s lijekovima za infekciju virusom hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir) mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije progestina, uključujući etonogestrel (aktivni metabolit dezogestrela), ili estrogena. U nekim slučajevima neto učinak tih promjena može biti klinički značajan.

Stoga je potrebno pročitati informacije o lijeku za istodobno primijenjene lijekove za liječenje infekcije HIV-om/HCV-om kako bi se utvrdile moguće interakcije i sve s njima povezane preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje uzimaju inhibitore proteaze ili nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku kontracepciju.

#### *Lijekovi koji smanjuju klirens lijeka Novynette (inhibitori enzima)*

Još nije poznat klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima.

Istodobna primjena snažnih (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin) ili umjerenih (npr. flukonazol, diltiazem, eritromicin) inhibitora CYP3A4 može povećati serumske koncentracije estrogena ili progestina, uključujući etonogestrel.

Pokazalo se da etorikoksib u dozi od 60 do 120 mg na dan povećava plazmatske koncentracije etinilestradiola 1,4 - 1,6 puta kada se uzima istodobno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

#### *Utjecaj lijeka Novynette na druge lijekove*

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam drugih djelatnih tvari te tako promijeniti njihove koncentracije u plazmi i tkivu.

#### *Ciklosporin*

Oralni kontraceptivi mogu inhibirati metabolizam ciklosporina u jetri i tako povećati incidenciju nuspojava.

#### *Lamotrigin*

Pokazalo se da kombinirani oralni kontraceptivi induciraju metabolizam lamotrigina, što može dovesti do supterijskih plazmatskih razina tog lijeka.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata CYP1A2 i tako dovodi do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povećanja njihovih plazmatskih koncentracija.

#### *Tizanidin*

Oralni kontraceptivi mogu pojačati učinak tizanidina na smanjenje krvnog tlaka zbog inhibicije metabolizma tizanidina putem CYP1A2.

S obzirom na uzak terapijski prozor tizanidina, potreban je oprez kad se taj lijek propisuje korisnicama oralnih kontraceptiva.

#### *Levotiroksin*

Estrogenska terapija može smanjiti razine slobodnog tiroksina i povećati vrijednosti TSH-a u žena s hipotireozom koje se liječe levotiroksinom.

Ta se kombinacija može primjenjivati uz prilagodbu doze.

### **Laboratorijske pretrage**

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega; razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije; parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene obično ostaju unutar normalnih raspona laboratorijskih vrijednosti.

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

##### Trudnoća

Novynette nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće.

U slučaju trudnoće za vrijeme primjene Novynette, odmah se mora prekinuti s primjenom.

Međutim, opsežna epidemiološka ispitivanja nisu ukazala na povećan rizik od urođenih mana u djece čije su majke prije trudnoće uzimale KHK, kao ni na teratogene učinke kod slučajnog uzimanja KHK-a u ranoj fazi trudnoće.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene Novynette (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

##### Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na laktaciju jer mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčinog mlijeka. Zbog toga se primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva u pravilu ne preporučuje sve dok majka u potpunosti ne prestane dojiti. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti mlijekom, međutim nema dokaza da to štetno utječe na zdravlje dojenčeta.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Novynette ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Na početku primjene velik udio (10 - 30%) žena može očekivati nuspojave poput osjetljivosti dojki, malaksalosti i točkastog krvarenja. Međutim, te su nuspojave obično privremene i nestaju nakon 2 - 4 mjeseca.

##### Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

U žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive prijavljene su i druge nuspojave, koje su opisane u dijelu 4.4.

Kao i kod svih KHK-a, mogu se javiti promjene u obrascu vaginalnog krvarenja, osobito tijekom prvih nekoliko mjeseci primjene. One mogu uključivati promjene učestalosti (izostanak krvarenja, rjeđe, češće ili neprekidno krvarenje), intenziteta (slabije ili jače) ili trajanja krvarenja.

U tablici u nastavku navedene su nuspojave koje su prijavljene u korisnica lijeka Novynette i korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva općenito te koje su potencijalno povezane s njihovom primjenom.<sup>1</sup> Sve su nuspojave navedene prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
Poremećaji imunološkog sustava				reakcije preosjetljivosti	pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema
Poremećaji metabolizma i prehrane			zadržavanje tekućine		
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, promjene raspoloženja	smanjen libido	povećan libido	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica, nervoza	migrena		
Poremećaji oka				nepodnošenje kontaktnih leća	
Poremećaji uha i labirinta			otoskleroza		
Krvožilni poremećaji			hipertenzija	venska tromboembolija (VTE), arterijska tromboembolija (ATE)	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	osip, urtikarija	nodozni eritem, multiformni eritem, kloazma	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	neredovito krvarenje	bol u dojka, osjetljivost dojki, amenoreja, dismenoreja, predmenstrualni sindrom	povećanje dojki	vaginalni iscjedak, iscjedak iz dojki	
Pretrage		povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	

<sup>11</sup>Za opis određenih nuspojava navedeni su najprikladniji pojmovi prema MedDRA klasifikaciji. Sinonimi i povezana stanja nisu navedeni, ali ih također treba uzeti u obzir.

#### *Interakcije*

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova (induktora enzima) mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili neučinkovitosti kontraceptiva (vidjeti dio 4.5).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci predoziranja.

### Simptomi

Simptomi koji u tom slučaju mogu nastupiti su: mučnina, povraćanje, a u mladih djevojaka i blago vaginalno krvarenje.

### Liječenje

Ne postoji antidot i dodatno liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; hormonski kontraceptivi za sustavnu primjenu; progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije, ATK oznaka: G03AA09.

Kontracepcijski učinak KHK-a temelji se na interakciji različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u lučenju cervikalne sluzi. Osim što štite od trudnoće, kombinirani hormonski kontraceptivi imaju i nekoliko pozitivnih značajki koje, uz negativne značajke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), mogu biti korisne pri odlučivanju o kontracepcijskoj metodi. Ciklus je redovitiji, menstruacija je često manje bolna, a krvarenje blaže, što može dovesti do smanjenja stope nedostatka željeza.

Osim toga, čini se da je smanjen rizik od raka endometrija i raka jajnika. Nadalje, pokazalo se da velike doze kombiniranih hormonskih kontraceptiva (50 mikrograma etinilestradiola) smanjuju rizik od cista na jajnicima, upalne bolesti zdjelice, dobroćudnih poremećaja dojki, ektopične trudnoće te raka endometrija i jajnika. Još nije potvrđeno vrijedi li isto i za male doze kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

### Pedijatrijska populacija

Klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti u adolescenata mlađih od 18 godina nisu dostupni.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### *Dezogestrel*

#### Apsorpcija

Nakon primjene lijeka Novynette kroz usta, dezogestrel se brzo i potpuno apsorbira te pretvara u etonogestrel. Vršne serumske koncentracije od približno 2 ng/ml postižu se unutar 1,5 sati nakon uzimanja jedne doze. Bioraspoloživost iznosi 62 - 81%.

#### Distribucija

Etonogestrel se veže za serumski albumin i za globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Samo 2 - 4% ukupne serumske koncentracije lijeka prisutno je u obliku slobodnih steroida, dok je 40 - 70% specifično vezano za SHBG. Povećanje razine SHBG-a uzrokovano etinilestradiolom utječe na raspodjelu lijeka po serumskim proteinima te uzrokuje povećanje udjela lijeka vezanog za SHBG i smanjenje udjela lijeka vezanog za albumin. Pravidni volumen distribucije dezogestrela iznosi 1,5 l/kg.

#### Biotransformacija

Etonogestrel se potpuno metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida. Brzina metaboličkog klirensa u serumu iznosi približno 2 ml/min/kg. Nije utvrđena interakcija s istodobno primijenjenim etinilestradiolom.

#### Eliminacija

Serumske se razine etonogestrela smanjuju u dvije faze. Terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvijek od približno 30 sati. Dezogestrel i njegovi metaboliti izlučuju se kroz mokraću i žuč u omjeru od približno 6:4.

### Stanje dinamičke ravnoteže

Na farmakokinetiku etonogestrela utječu razine SHBG-a, koje se utrostručuju djelovanjem etinilestradiola. Nakon svakodnevnog uzimanja, serumske se razine lijeka povećavaju dva do tri puta, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa primjene.

### *Etinilestradiol*

#### Apsorpcija

Etinilestradiol primijenjen kroz usta apsorbira se brzo i potpuno. Vršne serumske koncentracije od približno 45 pg/ml postižu se unutar 1 - 2 sata nakon uzimanja jedne doze. Apsolutna bioraspoloživost kao posljedica pre-sistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaza iznosi približno 60%.

#### Distribucija

Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali ne i specifično veže za serumski albumin (približno 98,5%) te inducira povećanje serumskih koncentracija SHBG-a. Utvrđen je prividni volumen distribucije od približno 5 l/kg.

#### Biotransformacija

Etinilestradiol podliježe pre-sistemske konjugaciji u sluznici tankog crijeva i jetri. Etinilestradiol se prvenstveno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, pri čemu nastaje širok raspon hidroksiliranih i metiliranih metabolita, koji su prisutni i kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Brzina metaboličkog klirensa iznosi približno 5 ml/min/kg.

*In vitro* je etinilestradiol reverzibilan inhibitor CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 te suicidalni (engl. *mechanism-based*) inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### Eliminacija

Serumske razine etinilestradiola smanjuju se u dvije faze, a terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvijek od približno 24 sata. Lijek se ne izlučuje u neizmijenjenom obliku, a metaboliti etinilestradiola izlučuju se kroz mokraću i žuč u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi približno 1 dan.

### Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 - 4 dana, kada su serumske koncentracije lijeka 30 - 40% veće nego nakon primjene jedne doze.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja nisu ukazala na posebnu opasnost za ljude ako se kombinirani hormonski kontraceptivi koriste u preporučenim dozama, na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Međutim, treba imati na umu da spolni steroidi mogu pospješiti rast određenih tkiva i tumora ovisnih o hormonima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

Krumpirov škrob

Povidon

Stearatna kiselina

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

$\alpha$ -tokoferol

Boja kinolin žuta (E104)

Ovojnica tablete:

Hipromeloza  
Makrogol 6000  
Propilenglikol

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

36 mjeseci

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

21 (1×21) filmom obložena tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budimpešta, Mađarska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-592188989

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. studeni 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. lipnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2022.