

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Estmar, 150 mikrogramów + 20 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 150 mikrogramów dezogestrelu i 20 mikrogramów etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze: jedna tabletki niepowlekana zawiera 58 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, białe lub prawie białe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane o średnicy 5,00 mm, z wytłoczonym napisem „141” z jednej strony i gładkie z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dezogestrelu u młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Jak stosować Estmar

Tabletki należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze, popijając, jeśli jest to konieczne, niewielką ilością płynu; tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na blistrze. Należy przyjmować po jednej tabletki na dobę przez kolejne 21 dni. Przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie, w trakcie której zwykle pojawia się krwawienie z odstawienia. Krwawienie to zwykle pojawia się 2-3 dni po przyjęciu ostatniej tabletki i może utrzymywać się mimo rozpoczęcia przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Estmar

- *Pacjentki, które nie stosowały uprzednio antykoncepcji hormonalnej (przez ostatni miesiąc)*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięcznego). Przyjmowanie tabletek można też rozpocząć między 2. a 5. dniem cyklu, jednak podczas pierwszego cyklu zaleca się przez pierwszych 7 dni jednocześnie stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji.

- *Pacjentki przechodzące ze stosowania innego złożonego preparatu antykoncepcyjnego (tabletek złożonych, systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego)*

Przyjmowanie produktu leczniczego Estmar należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (czyli ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego preparatu antykoncepcyjnego, jednak nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy w stosowaniu poprzedniego preparatu bądź po przyjęciu ostatniej tabletki placebo poprzednio stosowanego złożonego preparatu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego przyjmowanie produktu leczniczego Estmar należy rozpocząć najlepiej w dniu usunięcia systemu, jednak nie później niż w dniu, w którym przypadałoby założenie kolejnego systemu.

- *Pacjentki przechodzące ze stosowania produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletek zawierających wyłącznie progestagen, iniekcji, implantów) bądź systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen*

Można w dowolnym dniu przejść ze stosowania tabletek zawierających wyłącznie progestagen (w przypadku implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego w dniu jego usunięcia, a w przypadku iniekcji w dniu, w którym przypadałaby kolejna iniekcja), jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się dodatkowo stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć od razu po poronieniu. W tym przypadku nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji.

- *Po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Należy zalecić **rozpoczęcie przyjmowania tabletek** między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia przyjmowania tabletek pacjentce powinno się zalecić dodatkowe stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli jednak pacjentka odbyła już wcześniej stosunek płciowy, wówczas przed rozpoczęciem stosowania złożonego preparatu antykoncepcyjnego powinno się najpierw wykluczyć ewentualną ciążę bądź powinno się odczekać do wystąpienia pierwszej miesiączki.

W przypadku kobiet karmiących piersią – patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki wyniesie **mniej niż 12 godzin**, wówczas skuteczność antykoncepcyjna będzie zachowana.

W tym przypadku tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, a kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki wyniesie **więcej niż 12 godzin**, wówczas skuteczność antykoncepcyjna może się zmniejszyć. Postępowanie, w przypadku gdy pacjentka zapomniała o przyjmowaniu tabletek, powinno uwzględniać następujące dwie zasady:

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie może nigdy być dłuższa niż 7 dni.

2. Do uzyskania odpowiednio skutecznego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki konieczne jest nieprzerwane przyjmowanie tabletek przez 7 kolejnych dni.

W związku z powyższym, na potrzeby codziennej praktyki, można sformułować następujące zalecenia:

- *Pierwszy tydzień stosowania tabletek*

Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczało to przyjęcie dwóch tabletek naraz. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez kolejne 7 dni należy też dodatkowo stosować mechaniczną metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeśli w okresie poprzedzających 7 dni doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Ryzyko zajścia w ciążę jest tym większe, im więcej tabletek pominięto i im bliżej jest do regularnej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

- *Drugi tydzień stosowania tabletek*

Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczałoby to przyjęcie dwóch tabletek naraz. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeśli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki pacjentka stosowała tabletki w sposób prawidłowy, wówczas nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji. Jeśli jednak pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż jedną tabletkę, wówczas powinno się jej zalecić stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni.

- *Trzeci tydzień stosowania tabletek*

Ze względu na zbliżanie się 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej staje się bardzo realne. Jednak poprzez zmodyfikowanie harmonogramu przyjmowania tabletek nadal można zapobiec obniżeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosując się do jednej z podanych dwóch opcji, nie ma zatem potrzeby stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, jeśli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki pacjentka zastosowała wszystkie tabletki w sposób prawidłowy. Jeśli tak się nie stało, pacjentka powinna zastosować się do pierwszej z poniższych dwóch opcji oraz zastosować przez kolejne 7 dni szczególne środki ostrożności.

1. Pominiętą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, nawet gdyby oznaczało to przyjęcie dwóch tabletek na raz. Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przyjmowanie tabletek z następnego blistra należy rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu przyjmowania tabletek z aktualnego opakowania, czyli bez robienia jakiegokolwiek przerwy pomiędzy jednym a drugim opakowaniem. Jest mało prawdopodobne, że krwawienie z odstawienia wystąpi przed zakończeniem drugiego opakowania, choć w trakcie przyjmowania tabletek może wystąpić plamienie lub krwawienie.
2. Można też zalecić pacjentce przerwanie przyjmowania tabletek z aktualnego blistra. Pacjentka powinna wówczas zastosować przerwę w przyjmowaniu tabletek trwającą maksymalnie 7 dni, włączając w ten okres dni, w których zapomniała przyjąć tabletkę, a po zakończeniu tego okresu powinna rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistra.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek i niewystąpienia krwawienia z odstawienia podczas pierwszego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki) wchłanianie może nie być całkowite i wówczas należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji. Jeśli wymioty wystąpią w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy jak najszybciej przyjąć nową tabletkę. Jeśli to możliwe, nowa tabletkę powinna zostać przyjęta w ciągu 12 godzin od momentu, w którym przypadało jej przyjęcie zgodnie z planem. Jeśli opóźnienie wyniesie ponad 12 godzin, należy

zastosować się do zaleceń dotyczących pominięcia zastosowania tabletek podanych w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeśli pacjentka nie chce zmieniać dotychczasowego harmonogramu przyjmowania tabletek, wówczas dodatkowe tabletki musi przyjąć z innego blistra.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu leczniczego Estmar bez robienia przerwy pomiędzy opakowaniami. Tabletki z drugiego opakowania można przyjmować tak długo, jak jest to pożądane przez pacjentkę, aż do jego wyczerpania. W tym okresie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Wówczas można powrócić do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Estmar po zwykłym 7-dniowym okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Aby przesunąć dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż ma to miejsce w przypadku aktualnie stosowanego schematu przyjmowania tabletek, można skrócić najbliższy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek o odpowiednią liczbę dni. Im krótsza będzie przerwa, tym większe będzie ryzyko niewystąpienia krwawienia z odstawienia oraz ryzyko wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego i plamienia podczas stosowania następnego opakowania (tak jak miałyby to miejsce w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych tabletek antykoncepcyjnych nie należy stosować w przypadku występowania któregośkolwiek ze schorzeń wymienionych poniżej. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej schorzeń po raz pierwszy podczas stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy żyłnej (zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej).
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy tętniczej (zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu) lub stanów zapowiadających te schorzenia (np. przemijający napad niedokrwienności, dławica piersiowa).
- Stwierdzona predyspozycja do wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczenia).
- Niedawno przebyty ciężki napad migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi bądź nawracające napady migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego może też być obecność znacznych bądź licznych czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, (patrz punkt 4.4):
 - o cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - o ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - o ciężka dyslipoproteinemia.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, jeśli nie doszło do normalizacji parametrów czynnościowych wątroby.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Potwierdzona obecność lub podejrzenie nowotworu złośliwego zależnego od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworu narządów płciowych lub nowotworu piersi).
- Rozrost endometrium.
- Niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli obecne są którekolwiek z wymienionych poniżej schorzeń lub czynników ryzyka, wówczas zanim pacjentka zdecyduje się na stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych, należy rozważyć wszystkie korzyści i zagrożenia z tym związane i omówić je z pacjentką. W przypadku nasilenia, zaostrzenia lub pojawienia się któregośkolwiek z wymienionych schorzeń lub czynników ryzyka po raz pierwszy pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem. Wówczas podejmie on decyzję, czy powinna odstawić przyjmowane złożone tabletki antykoncepcyjne.

Zaburzenia układu krążenia

- Stosowanie jakichkolwiek złożonych tabletek antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do kobiet niestosujących tych preparatów. Częstość występowania ŻChZZ ocenia się na 5-10 przypadków na 100 000 kobietolat u kobiet niestosujących doustnych środków antykoncepcyjnych.
- To zwiększone ryzyko ŻChZZ jest największe w pierwszym roku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w związku z ciążą szacuje się na 60 przypadków na 100 000 ciąż. ŻChZZ prowadzi do zgonu w 1-2% przypadków.
- W kilku badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że kobiety stosujące złożone tabletki antykoncepcyjne, w których skład wchodzi etynyloestradiol, w większości przypadków w dawce 30 µg, oraz progestagen, np. dezogestrel, narażone są na większe ryzyko wystąpienia ŻChZZ niż kobiety stosujące złożone tabletki antykoncepcyjne, w których skład wchodzi etynyloestradiol w dawkach mniejszych od 50 µg oraz, jako progestagen - lewonorgestrel.
- W przypadku produktów zawierających 30 µg etynyloestradiolu oraz dezogestrel lub gestoden, w porównaniu z produktami zawierającymi mniej niż 50 µg etynyloestradiolu oraz lewonorgestrel, całkowite ryzyko względne zachorowania na ŻChZZ oszacowano na 1,5-2,0. Częstość występowania ŻChZZ w przypadku złożonych tabletek antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i mniej niż 50 µg etynyloestradiolu wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobietolat stosowania. W przypadku produktu leczniczego Estmar częstość występowania ŻChZZ wynosi około 30-40 przypadków na 100 000 kobietolat stosowania, czyli dodatkowo 10-20 przypadków na 100 000 kobietolat stosowania. Wpływ wspomnianego ryzyka względnego na liczbę dodatkowych przypadków jest najprawdopodobniej największy u kobiet w pierwszym roku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych po raz pierwszy w życiu, czyli w okresie, w którym dla wszystkich złożonych tabletek antykoncepcyjnych ryzyko zachorowania na ŻChZZ jest największe.

Ryzyko wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych jest większe w przypadku:

- Zaawansowanego wieku.
- Dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku ŻChZZ (tzn. wystąpienia ŻChZZ kiedykolwiek w przeszłości u rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzewania predyspozycji dziedzicznych pacjentkę należy skierować do specjalisty w celu uzyskania porady przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania jakiegokolwiek hormonalnego środka antykoncepcyjnego.
- Otyłości (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²).
- Długotrwałego unieruchomienia, przebycia poważnego zabiegu chirurgicznego, przebycia jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego w obrębie kończyn dolnych bądź przebycia poważnego urazu. W tych sytuacjach zaleca się przerwanie przyjmowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych (co najmniej cztery tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym w przypadku zabiegów planowych); można rozpocząć ponowne podawanie tych tabletek dwa tygodnie po odzyskaniu pełnej sprawności ruchowej, ewentualnie również w przypadku zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych i żyłaków kończyn dolnych. Jeśli pacjentka z odpowiednio dużym wyprzedzeniem nie odstawiła tabletek antykoncepcyjnych, można rozważyć podawanie leków przeciwzakrzepowych. Zdania są podzielone co do ewentualnej roli tych schorzeń w etiologii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Ogólnie, stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy czym na ryzyko to bardzo duży wpływ ma obecność innych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i zaawansowanego wieku) (patrz poniżej). Zdarzenia te występują jednak rzadko. Nie badano, w jaki sposób stosowanie produktu leczniczego Estmar wpływa na ryzyko zawału mięśnia sercowego.

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych jest większe w przypadku:

- Zaawansowanego wieku.
- Palenia tytoniu (intensywniejsze palenie tytoniu i bardziej zaawansowany wiek dodatkowo zwiększają to ryzyko, szczególnie u kobiet w wieku powyżej 35 lat).
- Dyslipoproteinemii.
- Otyłości (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²).
- Nadciśnienia tętniczego.
- Migreny.
- Wad zastawkowych serca.
- Migotania przedsionków.
- Dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych (tzn. wystąpienia, kiedykolwiek w przeszłości, zakrzepicy tętniczej u rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzenia predyspozycji dziedzicznych pacjentkę należy skierować do specjalisty w celu uzyskania porady przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania jakiegokolwiek hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

U pacjentek stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne niezwykle rzadko opisuje się przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. w obrębie naczyń żylnych i tętniczych wątroby, krezki, nerek, czy siatkówki. Zdania są jednak podzielone co do tego, czy występowanie tych zdarzeń ma związek ze stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych.

Przeciwwskazanie może też stanowić obecność jednego ciężkiego lub licznych czynników ryzyka żyłnej bądź tętniczej postaci choroby zakrzepowo-zatorowej, odpowiednio. Należy też brać pod uwagę możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone tabletki antykoncepcyjne należy wyraźnie pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku pojawienia się objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakrzepicy złożone tabletki antykoncepcyjne należy odstawić. Ze względu na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny) należy zastosować odpowiednią alternatywną metodę antykoncepcji.

Objawy zakrzepicy żyłnej lub tętniczej mogą być następujące:

- jednostronny ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły i nasilony ból w klatce piersiowej, promieniujący lub niepromieniujący do kończyny górnej lewej,
- nagła duszność,
- napad kaszlu,
- nietypowy, nasilony i długotrwały ból głowy,
- nagła częściowa lub całkowita utrata wzroku,
- podwójne widzenie,
- niewyraźna mowa lub afazja,
- zawroty głowy,
- zapaść z lub bez ogniskowych napadów drgawkowych,
- osłabienie siły mięśniowej lub nasilone drętwienie nagle pojawiające się po jednej stronie ciała lub w jednej części ciała,
- zaburzenia motoryki,
- ostry brzuch.

Wystąpienie jednego lub większej liczby wymienionych objawów może stanowić powód natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego Estmar.

Inne schorzenia, których występowanie wiąże się ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie układu krążenia, obejmują cukrzycę, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową.

Należy też brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (informacje na temat wpływu na płodność, ciążę i laktację – patrz punkt 4.6).

Zwiększenie częstości występowania lub nasilenie bólów migrenowych podczas stosowania doustnych tabletek antykoncepcyjnych (które może stanowić objaw zwiastujący udaru mózgu) może stanowić powód natychmiastowego odstawienia tych tabletek.

Nowotwory

- Badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych stanowi czynnik ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zakażonych ludzkim wirusem brodawczaka (HPV). Nadal jednak nie ma pewności co do tego, w jakim stopniu na obserwację tę miały wpływ czynniki zakłócające (np. różnice w liczbie partnerów seksualnych lub różnice w stosowaniu mechanicznych metod antykoncepcji).
- W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych stwierdzono nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) zachorowania na raka sutka u kobiet aktualnie stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w okresie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych. Ponieważ rak sutka jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków raka sutka u kobiet aktualnie lub w przeszłości stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka sutka. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związków przyczynowo-skutkowych. Stwierdzone w tych badaniach zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszej wykrywalności raka sutka u pacjentek stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne, z biologicznych skutków działania złożonych tabletek antykoncepcyjnych lub obydwu tych czynników jednocześnie. Nowotwory sutka rozpoznawane u kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone tabletki antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane klinicznie niż nowotwory rozpoznawane u kobiet nigdy nieprzyjmujących złożonych tabletek antykoncepcyjnych.
- W rzadko występujących przypadkach u kobiet przyjmujących złożone tabletki antykoncepcyjne stwierdzano nowotwory łagodne wątroby, a jeszcze rzadziej – nowotwory złośliwe wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Należy rozważyć możliwość wystąpienia nowotworu wątroby w diagnostyce różnicowej, jeżeli występuje silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego do jamy brzusznej u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne.
- W przypadku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych o wyższej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradiolu) ryzyko zachorowania na raka endometrium i raka jajnika jest obniżone. Nadal wymaga potwierdzenia, czy powyższe ma zastosowanie również do złożonych tabletek antykoncepcyjnych o niższej zawartości hormonów.

Inne schorzenia

- Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych może być większe u kobiet z hipertriglicerydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicerydemii.
- Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone tabletki antykoncepcyjne notowano niewielkie zwyczajki ciśnienia tętniczego, to klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego stwierdzano rzadko. Natychmiastowe odstawienie złożonych tabletek antykoncepcyjnych uzasadnione jest wyłącznie w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego. Nie

stwierdzono żadnego systematycznego związku pomiędzy stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych a klinicznym nadciśnieniem tętniczym. Jeśli jednak w trakcie stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych dojdzie do rozwoju klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego, wskazane jest odstawienie złożonych tabletek antykoncepcyjnych i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli po zastosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych uda się powrócić do prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, w uzasadnionych przypadkach, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych.

- Zaobserwowano występowanie niektórych chorób lub ich zaostrzenie zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych, lecz dowody na występowanie związku ze stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych nie są jednoznaczne: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, niedosłuch związany z otosklerozą, obrzęk naczyńioruchowy (wrodzony).
- W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych do czasu, gdy parametry czynności wątroby wrócą do normy.
W przypadku nawrotu żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które po raz pierwszy pojawiły się podczas ciąży lub podczas stosowania steroidowych hormonów płciowych, konieczne jest przerwanie stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych.
- Choć złożone tabletki antykoncepcyjne mogą wywierać wpływ na obwodową insulinooporność i tolerancję glukozy, to brak dowodów wskazujących na konieczność dokonywania zmian w schemacie leczenia przeciwcukrzycowego w przypadku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych (zawierających mniej niż 50 µg etynyloestradiolu). Należy jednak uważnie obserwować pacjentki chorujące na cukrzycę podczas stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych.
- Opisywano przypadki nasilenia się depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych.
- Sporadycznie może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku ostudy ciężarnych. Kobiety wykazujące tendencję do ostudy powinny unikać ekspozycji na promienie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych.
- Produkt leczniczy Estmar zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę pozbawioną laktozy powinny wziąć pod uwagę zawartość laktozy w produkcie leczniczym.

Wybierając metodę antykoncepcji należy rozważyć wszystkie powyższe informacje.

Badanie lekarskie i konsultacje

Przed rozpoczęciem przyjmowania lub ponownym zastosowaniem produktu leczniczego Estmar należy przeprowadzić szczegółowy wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy ponadto wykonać pomiar ciśnienia tętniczego i — w przypadku wskazań klinicznych — przeprowadzić badanie fizykalne z uwzględnieniem przeciwwskazań (punkt 4.3) i ostrzeżeń (punkt 4.4). Należy poinformować pacjentkę o konieczności uważnego przeczytania ulotki dołączonej do opakowania oraz o konieczności stosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstotliwość i zakres późniejszych badań okresowych należy ustalać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki lekarskiej, dostosowując je do indywidualnej sytuacji pacjentki.

Pacjentkę należy też poinformować o tym, że doustne preparaty antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych tabletek antykoncepcyjnych może się zmniejszyć m.in. w przypadku pominięcia tabletek (punkt 4.2), występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (punkt 4.2) bądź w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (punkt 4.5).

W okresie stosowania produktu leczniczego Estmar nie należy stosować preparatów ziele dziurawca ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia produktu leczniczego Estmar w osoczu i co za tym idzie zmniejszonej skuteczności klinicznej tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Zmniejszona kontrola cyklu

W przypadku wszystkich złożonych tabletek antykoncepcyjnych mogą pojawiać się nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia międzymiesiączkowe), szczególnie w pierwszych kilku miesiącach stosowania. Z tego też względu diagnostyka nieregularnych krwawień ma sens dopiero po upływie okresu adaptacyjnego obejmującego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia będą się utrzymywać lub wystąpią po uprzednio regularnych cyklach, wówczas należy wziąć pod uwagę możliwość przyczyn niehormonalnych i podjąć odpowiednie działania diagnostyczne w celu wykluczenia choroby nowotworowej lub ciąży. Działania te mogą obejmować łżeczowanie jamy macicy.

U niektórych pacjentek może nie występować krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożone tabletki antykoncepcyjne przyjmowane były zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2, wówczas jest mało prawdopodobne, aby pacjentka była w ciąży. Jeżeli jednak tabletki były przyjmowane w sposób nieprawidłowy to w przypadku pierwszego braku krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie to nie wystąpi dwa razy pod rząd, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem następnego opakowania tabletek antykoncepcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga! W celu ustalenia możliwości występowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z drukami informacyjnymi pozostałych jednocześnie stosowanych leków.

Wpływ innych produktów leczniczych na Estmar

Interakcje między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawień poza spodziewanym czasem krwawienia i (lub) zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. W literaturze opisywano niżej wymienione interakcje.

Metabolizm wątrobowy:

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, w wyniku czego może dochodzić do zwiększenia klirensu hormonów płciowych (np. pochodne hydantoiny, barbiturany, prymidon, bosentan, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyn i prawdopodobnie również okskarbazepina, modafinil, topiramat, felbamat, rytonawir, gryzeofulwina oraz produkty zawierające ziele dziurawca). Na metabolizm wątrobowy mogą też wpływać inhibitory proteazy HIV cechujące się właściwościami indukującymi enzymy mikrosomalne (np. rytonawir i nelfinawir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina i efawirenz). Działanie indukujące enzymy osiąga swoje maksimum generalnie dopiero po 2-3 tygodniach, jednak może się ono utrzymywać przez przynajmniej 4 tygodnie po odstawieniu wspomnianych produktów leczniczych.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe

Opisywano też zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej w przypadku stosowania antybiotyków, np. ampicyliny czy tetracyklin. Mechanizm tego działania pozostaje niewyjaśniony.

Leczenie

Pacjentki leczone którąkolwiek z wymienionych wyżej grup produktów leczniczych bądź którąkolwiek z wymienionych wyżej substancji czynnych (leki indukujące enzymy wątrobowe),

z wyjątkiem ryfampicyny, powinny przez pewien czas — czyli w okresie stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe oraz przez 7 dni po jego odstawieniu — stosować mechaniczną metodę antykoncepcji oprócz przyjmowanych złożonych tabletek antykoncepcyjnych bądź wybrać inną metodę antykoncepcji.

W przypadku kobiet stosujących ryfampicynę lub gryzeofulwinę bądź inne produkty lecznicze indukujące enzymy mikrosomalne mechaniczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana w trakcie leczenia tymi produktami leczniczymi oraz przez 28 dni po ich odstawieniu.

W przypadku długotrwałego stosowania produktów leczniczych indukujących enzymy mikrosomalne zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcji.

Kobiety stosujące antybiotyki (z wyjątkiem ryfampicyny i gryzeofulwiny, które również indukują enzymy mikrosomalne) powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji jeszcze przez 7 dni po odstawieniu antybiotyku.

Jeśli jednocześnie stosowanie wymienionych produktów leczniczych będzie trwało dłużej niż przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych z bieżącego opakowania, wówczas należy rozpocząć nowe opakowanie zaraz po zakończeniu bieżącego opakowania bez zachowywania typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Wpływ produktu leczniczego Estmar na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków. Mogą one powodować zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu i tkankach (np. cyklosporyny) lub zmniejszenie (np. lamotryginy).

Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń biochemicznych parametrów czynnościowych wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, a także na stężenie w osoczu białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy i frakcji lipidów i lipoprotein, parametry gospodarki węglowodanowej i parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany te zazwyczaj pozostają jednak w zakresie wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Estmar w ciąży nie jest wskazane.

W przypadku wystąpienia ciąży stosowanie produktu leczniczego Estmar należy przerwać. Większość badań epidemiologicznych nie ujawniła ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety, które przed zajściem w ciążę przyjmowały złożone tabletki antykoncepcyjne, ani też działania teratogennego w wyniku przypadkowego przyjęcia złożonych tabletek antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

Złożone tabletki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i wpływać na skład mleka kobiecego. W związku z powyższym nie należy zalecać stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych dopóki dziecko nie zostanie całkowicie odstawione od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Ilości te mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentek stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne nie zaobserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane obserwowane u pacjentek przyjmujących złożone tabletki antykoncepcyjne – patrz punkt 4.4.

U każdej kobiety przyjmującej złożone tabletki antykoncepcyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Informacje na temat różnic pomiędzy poszczególnymi złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi pod względem ryzyka – patrz punkt 4.4.

Jak w przypadku wszystkich złożonych tabletek antykoncepcyjnych, mogą pojawiać się zmiany w charakterze krwawień z dróg rodnych, szczególnie w pierwszych kilku miesiącach stosowania. Zmiany te mogą polegać na zmianie częstotliwości krwawień (brak, zmniejszenie częstości, zwiększenie częstości lub krwawienia ciągłe), zmianie nasilenia (zmniejszenie lub zwiększenie nasilenia) bądź zmianie czasu trwania.

Działania niepożądane o możliwym związku przyczynowo-skutkowym ze stosowaniem produktu leczniczego Estmar lub występujące u pacjentek stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne wymieniono w tabeli poniżej¹. Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania: często ($\geq 1/100$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($< 1/1\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zatrzymanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne	Obniżenie nastroju, zmiany nastroju	Zmniejszenie popędu płciowego	Zwiększenie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, migrena, nerwowość	
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia ucha i błędnika			Otoskleroza
Zaburzenia naczyniowe		Migrena Nadciśnienie tętnicze	Powikłania zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha	Wymioty, biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, wysypka, pokrzywka	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, światełko, łysienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, bolesność piersi, nieregularne krwawienia	Brak miesiączki Powiększenie piersi, <i>metrorrhagia</i>	Uplawy, wydzielina z piersi
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała		Zmniejszenie masy ciała

¹ Opisując dane działanie niepożądane zastosowano odpowiednie określenie ze słownika MedDRA (wersja 11.0). Nie podano synonimów ani objawów powiązanych, choć należy je również brać pod uwagę.

U kobiet stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne opisywano szereg działań niepożądanych, które omówiono bardziej szczegółowo w punkcie 4.4. Są to:

- Powikłania zakrzepowo-zatorowe w krążeniu żylnym.
- Powikłania zakrzepowo-zatorowe w krążeniu tętniczym.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Nowotwory hormonozależne (np. guzy wątroby, rak sutka).
- Występowanie lub nasilenie schorzeń, co do których nie ma jednoznacznych dowodów na istnienie związku ze stosowaniem doustnych preparatów antykoncepcyjnych: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna.
- Ostuda.
- W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby może być konieczne przerwanie stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych do momentu, w którym testy czynnościowe wątroby ulegną normalizacji.
- U kobiet z dziedzicznym egzogennym obrzękiem naczynioruchowym estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego.

Częstość występowania raka sutka u kobiet stosujących doustne preparaty antykoncepcyjne jest bardzo nieznacznie zwiększona w porównaniu z kobietami niestosującymi doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Ponieważ rak sutka jest rzadko spotykany u kobiet poniżej 40. roku życia, zwiększona liczba przypadków tego nowotworu jest niewielka w stosunku do ogólnego ryzyka zachorowania na raka sutka. Nie wiadomo, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych a rakiem sutka. Więcej informacji – patrz punkt 4.3 i punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień o ciężkich szkodliwych skutkach przedawkowania.

Na podstawie ogólnych doświadczeń ze złożonymi tabletkami antykoncepcyjnymi można stwierdzić, że objawy, które mogłyby wystąpić w przypadku przedawkowania, byłyby następujące: nudności, wymioty i, u młodych dziewcząt, nieznaczne krwawienie z pochwy. Nie istnieje swoiste antidotum, dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty złożone,
kod ATC: G 03 AA 09

Działanie antykoncepcyjne złożonych tabletek antykoncepcyjnych jest oparte na wzajemnym oddziaływaniu różnych czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i wpływ na wydzielinę szyki macicy. Oprócz działania zapobiegającego ciąży złożone tabletki antykoncepcyjne mają kilka pozytywnych skutków, oprócz działań negatywnych (patrz „Ostrzeżenia”, „Działania niepożądane”), i owe pozytywne właściwości mogą być przydatne przy wyborze metody kontroli urodzeń. Cykl miesięczkowy staje się bardziej regularny, miesiączkowanie jest często mniej bolesne, a krwawienie mniej obfite. Dzięki temu ostatniemu działaniu może dochodzić do obniżenia częstości występowania niedoboru żelaza. W największym przeprowadzonym dotychczas badaniu wielośrodkowym (n= 23 258 cykli) nieskorygowany współczynnik Pearl'a oszacowano na 0,1 (przy

95% przedziale ufności od 0,0 do 0,3). Co więcej, 4,5% kobiet zgłaszało brak krwawienia z odstawienia, a 9,2% – występowanie nieregularnych krwawień po 6 cyklach leczenia.

Produkt leczniczy Estmar to złożone tabletki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol i należący do progestagenów dezogestrel.

Etynyloestradiol to dobrze znany syntetyczny estrogen.

Dezogestrel to syntetyczny progestagen. Po podaniu doustnym wywiera on silne działanie hamujące jajczkowanie.

W przypadku stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych o większej zawartości hormonów (50 µg etynyloestradiolu) ryzyko zachorowania na raka endometrium lub nowotwory jajnika jest zmniejszone. Nadal wymaga potwierdzenia, czy powyższe ma zastosowanie również do złożonych tabletek antykoncepcyjnych o niższej zawartości hormonów.

Dzieci i młodzież

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dezogestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Estmar, dezogestrel jest szybko wchłaniany i ulega przemianie do 3-ketodezogestrelu. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,5 godziny.

Biodostępność bezwzględna 3-ketodezogestrelu wynosi 62-81%.

Dystrybucja

3-ketodezogestrel wiąże się w 95,5-99,0% z białkami osocza, głównie z albuminami i SHBG.

Indukowane przez etynyloestradiol zwiększenie stężenia SHBG wpływa zarówno na ilość wiązań, jak i dystrybucję 3-ketodezogestrelu z białkami osocza. W wyniku tego stężenie 3-ketodezogestrelu powoli zwiększa się w trakcie leczenia do chwili osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 3-13 dni.

Metabolizm

Faza I metabolizmu dezogestrelu polega na katalizowanej przez cytochrom P450 hydroksylacji, a następnie odwodornieniu w pozycji C3. Aktywny metabolit 3-ketodezogestrelu ulega następnie redukcji, a produkty rozkładu ulegają sprzężeniu do siarczanów i glukuronianów. Badania na zwierzętach wskazują, iż krążenie jelitowo-wątrobowe nie ma znaczenia dla aktywności gestagennej dezogestrelu.

Eliminacja

3-ketodezogestrel ulega eliminacji z organizmu ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 31 godzin (24-38 godzin), klirens osoczowy mieści się w zakresie 5,0-9,5 l/h. Dezogestrel i jego metabolity ulegają eliminacji z moczem i kałem, albo w postaci wolnych steroidów, albo w postaci sprzężonej. Stosunek ilości wydalonej z moczem do ilości wydalonej z kałem wynosi 1,5:1.

Stan stacjonarny

W stanie stacjonarnym stężenie 3-ketodezogestrelu w surowicy ulega zwiększeniu 2-3 razy.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1,5 godziny. W wyniku sprzęgania przed przedostaniem się do krążenia ogólnego oraz metabolizmu pierwszego przejścia biodostępność bezwzględna etynyloestradiolu wynosi 60%. Wraz z upływem czasu należy

spodziewać się nieznacznego zwiększenia wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wartości stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}).

Dystrybucja

Etynyloestradiol wiąże się w 98,8% z białkami osocza, prawie wyłącznie z albuminami.

Metabolizm

Etynyloestradiol ulega sprzęganiu jeszcze przed dostaniem się do krążenia ogólnego w śluzówce jelita cienkiego i w wątrobie. W wyniku hydrolizy bezpośrednich koniugatów etynyloestradiolu katalizowanej przez bakterie jelitowe uwalniany jest wolny etynyloestradiol, który może ulegać ponownemu wchłonięciu, zapoczątkowując w ten sposób krążenie jelitowo-wątrobowe. Głównym szlakiem metabolizmu etynyloestradiolu jest hydroksylacja katalizowana przez cytochrom P450, w wyniku której powstają dwa główne metabolity – 2-hydroksyetynyloestradiol (2-OH-EE) i 2-metoksyetynyloestradiol (2-metoksy-EE). 2-OH-EE jest następnie metabolizowany do chemicznie czynnych metabolitów.

Eliminacja

Etynyloestradiol ulega eliminacji z osocza przy średnim okresie półtrwania wynoszącym około 29 godzin (26-33 godziny), klirens osoczowy waha się w zakresie 10-30 l/h. Koniugaty etynyloestradiolu oraz jego metabolity wydalone są z moczem i kałem (w stosunku 1:1).

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiągany jest po 3-4 dobach, kiedy stężenie leku w surowicy jest o około 30-40% większe niż po podaniu pojedynczej dawki .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne nie wykazały innych skutków działania niż te, które można wyjaśnić na podstawie profilu hormonalnego produktu leczniczego Estmar.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

All-*rac*- α -tokoferol
Skrobia ziemniaczana
Powidon
Kwas stearynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Lek przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister kalendarzowy z PVC/PVDC/Aluminium zawierający 21 tabletek w opakowaniach po 1, 3 lub 6 blistrów. Każdy blister pakowany jest w trójwarstwową saszetkę.

Przezroczysty blister kalendarzowy z PVC/PVDC/Aluminium zawierający 21 tabletek w opakowaniach po 1, 3 lub 6 blistrów. Każdy blister pakowany jest w trójwarstwową saszetkę z sitem molekularnym 2 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Republika Czeska

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO