PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

IOA 2,5 mg/1,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bele filmsko obložene tablete z zdravilno učinkovino: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg nomegestrolacetata in 1,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata).
Rumene placebo filmsko obložene tablete: Te tablete ne vsebujejo zdravilnih učinkovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena bela filmsko obložena tableta z zdravilno učinkovino vsebuje 57,71 mg laktoze monohidrata.
Ena rumena placebo filmsko obložena tableta vsebuje 61,76 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)
Filmsko obložene tablete z zdravilno učinkovino: bele, okrogle, z oznako "ne" na obeh straneh
Filmsko obložene placebo tablete: rumene, okrogle, z oznako "p" na obeh straneh

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi, da predpišete zdravilo IOA, je treba upoštevati trenutne dejavnike tveganja pri posameznici, zlasti za vensko trombembolijo (VTE) in kakšno je tveganje za VTE pri zdravilu IOA v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi (CHC – *combined hormonal contraceptives*) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ženska naj 28 zaporednih dni jemlje po eno tableto na dan. Vsak pretisni omot se začne s 24 belimi tabletami z zdravilno učinkovino, nato sledijo 4 rumene placebo tablete. Tablete iz naslednjega omota naj začne ženska jemati takoj, ko konča s prejšnjim, brez premora v vsakodnevnem jemanju tablet in neodvisno od tega, ali ima odtegnitveno krvavitev ali ne. Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi na 2. do 3. dan po zaužitju zadnje bele tablete in morda še ne bo končana, ko bo ženska že začela jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota. Glejte tudi "Nadzor ciklusa" v poglavju 4.4.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Posebne populacije

Ledvična okvara
Čeprav podatki o bolnicah z ledvično okvaro niso na voljo, je malo verjetno, da bi ledvična okvara vplivala na izločanje nomegestrolacetata in estradiola.

Jetrna okvara
Klinične študije pri bolnicah z jetrno insuficienco niso bile opravljene. Ker je lahko pri ženskah s hudo jetrno boleznijo okvarjena presnova steroidnih hormonov, pri njih uporaba zdravila IOA ni indicirana, dokler se vrednosti izvidov za oceno delovanja jeter ne povrnejo na normalne vrednosti (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo IOA
Tableto mora ženska vzeti vsak dan ob približno istem času, ne glede na obroke. Po potrebi naj jo zaužije z nekaj tekočine in po vrstnem redu, ki je označen na pretisnem omotu. Zdravilu so priložene nalepke, označene s posameznimi dnevi tedna. Ženska naj izbere nalepko z dnevom v tednu, ko začne jemati tablete, in jo prilepi na pretisni omot.

Kako začeti z jemanjem zdravila IOA
Če ženska pred tem ni uporabljala hormonskega kontraceptiva (v preteklem mesecu)
Z jemanjem tablet mora ženska začeti na prvi dan svojega naravnega ciklusa (t.j. na prvi dan menstruacije) in v tem primeru ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih sredstev.

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (KPK), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)
Najbolje je, da ženska začne z jemanjem zdravila IOA dan potem, ko je vzela zadnjo tableto z zdravilnimi učinkovinami prejšnjih KPK, vendar najpozneje na dan po običajnem premoru brez jemanja tablet oziroma po jemanju placebo tablet od prejšnjih KPK. Če je uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, je najbolje, da z jemanjem zdravila IOA začne še isti dan, ko odstrani obroček ali obliž, vendar najpozneje na dan, ko bi morala začeti uporabljati naslednji obroček ali obliž.

Prehod z jemanja izključno progestogenske metode (mini tabletke, vsadka, injekcij) ali maternič nega sistema s hormoni (IUS)
Mini tabletko lahko ženska preneha jemati kateri koli dan in začne jemati zdravilo IOA naslednji dan. Vsadek ali IUS se lahko odstrani kateri koli dan in ženska začne jemati zdravilo IOA na dan njegove odstranitve. Pri prehodu z injekcij naj začne ženska jemati zdravilo IOA na dan, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija. V vseh teh primerih ženski svetujte, da dodatno uporablja pregradno metodo kontracepcije, dokler ne zaključi 7-dnevnega obdobja neprekinjenega jemanja belih tablet z zdravilno učinkovino.

Po splavu v prvem trimesečju
Z jemanjem zdravila lahko ženska začne takoj in v tem primeru niso potrebna dodatna kontracepcijska sredstva.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju
Ženski svetujte, naj začne tablete jemati med 21. in 28. dnevom po porodu ali splavu v drugem trimesečju. Če začne tablete jemati pozneje, ji svetujte, naj uporablja tudi pregradno metodo, dokler ne zaključi 7-dnevnega obdobja neprekinjenega jemanja belih tablet z zdravilno učinkovino. Če pa je vmes že imela spolni odnos, je treba najprej izključiti nosečnost, preden lahko ženska začne jemati kombinirane peroralne kontraceptive, oziroma mora ženska počakati na prvo menstruacijo.
Za doječe matere glejte poglavje 4.6.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Ravnanje v primeru pozabljenih tablet

Spodnji nasveti se nanašajo le na pozabljene bele tablete z zdravilno učinkovino:

Če ženska zamuja z jemanjem katere koli tablete z zdravilno učinkovino manj kot 12 ur, kontracepcijska zaščita ni zmanjšana. Tableto naj vzame takoj, ko se spomni, naslednje tablete pa naj jemlje ob običajnem času.

Če pa z jemanjem katere koli tablete z zdravilno učinkovino zamuja več kot 12 ur, je kontracepcijska zaščita lahko zmanjšana. Za ravnanje v primeru pozabljene tablete veljata naslednji dve osnovni pravili:

- za doseganje zadostne zavore hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi je potrebnih 7 dni neprekinjenega jemanja belih tablet z zdravilno učinkovino,
- več belih tablet z zdravilno učinkovino, ko je ženska pozabila vzeti, in bližje ko so le-te 4 rumenim placebo tabletam, večje je tveganje za zanositev.

1. do 7. dan
Zadnjo pozabljeno belo tableto naj ženska vzame takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Potem naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj naslednjih 7 dni uporablja tudi pregradno metodo kontracepcije, na primer kondom. Če je imela v preteklih 7 dneh spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.
8. do 17. dan
Zadnjo pozabljeno belo tableto naj ženska vzame takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Potem naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska pravilno jemala tablete 7 dni preden je izpustila prvo tableto, dodatni kontracepcijski ukrepi niso potrebni. Vendar pa ji je treba svetovati, naj v primeru, da je izpustila več kot 1 tableto, uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.
18. do 24. dan
Tveganje za zmanjšano zanesljivost kontracepcije je večje zaradi bližajočega se obdobja jemanja rumenih placebo tablet, vendar lahko ženska s prilagoditvijo režima jemanja tablet še vedno prepreči zmanjšano kontracepcijsko zaščito. Ob upoštevanju ene izmed spodnjih dveh možnosti dodatni kontracepcijski ukrepi niso potrebni, pod pogojem, da je ženska 7 dni, preden je izpustila prvo tableto, vse tablete pravilno zaužila. V nasprotnem primeru se mora držati prve od obeh možnosti in naslednjih 7 dni uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Zadnjo pozabljeno belo tableto naj ženska vzame takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da bo vzela dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi vseh tablet z zdravilno učinkovino. 4 placebo tablete iz zadnje vrste mora zavreči in takoj začeti z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota. Verjetno ne bo imela odtegnitvene krvavitve, dokler ne bo zaključila z jemanjem tablet z zdravilno učinkovino iz drugega pretisnega omota, lahko pa bo imela vmesne krvavitve ali krvave madeže med jemanjem tablet.
2. Ženski lahko svetujete tudi, da preneha z jemanjem tablet z zdravilno učinkovino iz trenutnega pretisnega omota. Vzeti mora placebo tablete iz zadnje vrste. Jemlje naj jih do 4 dni, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, potem pa naj nadaljuje s tabletami iz naslednjega pretisnega omota.

Če je ženska izpustila tablete in zato ni imela odtegnitvene krvavitve v fazi jemanja placebo tablet, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Pozabljene rumene placebo tablete
Kontracepcijska zaščita ni zmanjšana. Rumene tablete iz zadnje (4.) vrste pretisnega omota se lahko izpusti. Te pozabljene placebo tablete mora zavreči, da ne bi kdaj pozneje nenamerno podaljšala faze jemanja placebo tablet.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Nasvet v primeru prebavnih težav

V primeru hudih prebavnih težav (npr. bruhanja ali driske) absorpcija zdravilnih učinkovin morda ne bo popolna in bo morala ženska uporabljati dodatne kontracepcijske metode.
Če ženska bruha v času 3 do 4 ur po zaužitju bele tablete, mora čim prej vzeti novo tableto. Če je mogoče, mora novo tableto vzeti v 12 urah po običajnem času za zaužitje tablete. Če preteče več kot 12 ur, pridejo v poštev nasveti v poglavju 4.2 "Ravnanje v primeru pozabljenih tablet". Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega režima jemanja tablet, naj vzame dodatno belo tableto (oziroma tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako prestaviti ali odložiti menstruacijo

Če želi ženska odložiti menstruacijo, naj nadaljuje z jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota zdravila IOA ne da bi jemala rumene placebo tablete iz trenutnega pretisnega omota. To podaljšanje lahko traja tako dolgo, kot ženska želi, vse do konca jemanja belih tablet z zdravilno učinkovino iz drugega pretisnega omota. Po končanem jemanju rumenih placebo tablet iz drugega pretisnega omota naj ženska nadaljuje z običajnim jemanjem zdravila IOA. V času podaljšanja ima lahko ženska vmesne krvavitve ali krvave madeže.

Če želi ženska prestaviti menstruacijo na drug dan v tednu, kot je bila navajena pri obstoječem režimu jemanja tablet, ji lahko svetujete, naj skrajša prihajajočo fazo jemanja rumenih placebo tablet za največ 4 dni. Krajši ko je ta čas, večje je tudi tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in bo lahko imela vmesne krvavitve in krvave madeže med jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi menstruacije).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (KHK) se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih. Ker še ni na voljo epidemioloških podatkov o KHK, ki vsebujejo 17β-estradiol, se razume, da kontraindikacije za uporabo KHK, ki vsebujejo etinilestradiol, veljajo tudi za uporabo zdravila IOA.
Če se katera od naštetih bolezni ali motenj prvič pojavi prav med jemanjem zdravila IOA, mora ženska nemudoma prenehati z uporabo tega zdravila.

- Prisotna venska trombembolija (VTE) ali tveganje zanjo.
  - Venska trombembolija - obstoječa VTE (zdravljena z antikoagulanti) ali VTE v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – *deep venous thrombosis*] ali pljučna embolija [PE – *pulmonary embolism*]).
  - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski trombemboliji, kot so rezistenca na aktivirani protein C (APC; vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S.
  - Večji kirurški poseg z dolgotrajno imobilizacijo (glejte poglavje 4.4).
  - Veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti večih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotna arterijska trombembolija (ATE) ali tveganje zanjo
  - Arterijska trombembolija - obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromalna stanja (npr. angina pektoris).
  - Cerebrovaskularna bolezen - obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodromalna stanja (npr. tranzitorna ishemična ataka, TIA).
  - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski trombemboliji, kot so hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (protitelesa proti kardiolipinu, lupusni antikoagulant).
  - Migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi.
  - Veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi večih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnosti enega resnega dejavnika tveganja, kot je:
    - sladkorna bolezen s simptomi na ožilju
    - huda hipertenzija

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- huda dislipoproteinemija.
- Pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, če je povezan s hudo hipertrigliceridemijo.
- Obstoječa huda jetrna bolezen ali huda jetrna bolezen v anamnezi, pri kateri se izvidi delovanja jeter niso povrnili na normalne vrednosti.
- Jetrni tumorji ali jetrni tumorji v anamnezi (benigni ali maligni).
- Znane maligne bolezni ali sum nanje (npr. genitalnih organov ali dojk), zaradi vpliva steroidnih spolnih hormonov.
- Nediagnosticirana vaginalna krvavitev.
- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba z žensko pogovoriti o ustreznosti zdravila IOA.

Ženski je treba svetovati, da naj se v primeru poslabšanja ali prvega pojava katerega od navedenih stanj ali dejavnikov tveganja posvetuje z zdravnikom, ki bo presodil, ali je treba uporabo zdravila IOA prekiniti. Vsi navedeni podatki temeljijo na epidemioloških podatkih, zbranih pri uporabi KHK, ki vsebujejo etinilestradiol. Zdravilo IOA vsebuje 17β-estradiol. Ker še ni na voljo epidemioloških podatkov za KHK, ki vsebujejo estradiol, veljajo zadevna opozorila tudi za uporabo zdravila IOA.

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

- Uporaba katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (KPK) poveča tveganje za nastanek venske trombembolije (VTE) v primerjavi z ženskami, ki KPK ne uporabljajo. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Ni še znano, kakšno je tveganje pri zdravilu IOA v primerjavi s temi zdravili, pri katerih je tveganje manjše. Za uporabo katerega koli zdravila razen tistih, ki imajo najmanjše tveganje za VTE, se je treba odločiti le po pogovoru z žensko, da razume tveganje za VTE med uporabo CHC, kako njeni trenutni dejavniki tveganja vplivajo na to tveganje in da je njeno tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo tudi nekateri dokazi, da se tveganje poveča v primeru ponovnega začetka uporabe CHC po presledku, ki je trajal 4 tedne ali več.**
- Med ženskami, ki ne uporabljajo CHC in niso noseče, se v obdobju enega leta VTE pojavi pri približno 2 od 10.000. Kljub temu je pri vsaki posamezni ženski tveganje lahko veliko večje, odvisno od njenih osnovnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).
- Epidemiološke študije pri ženskah, ki jemljejo nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive (< 50 µg etinilestradiola), so pokazale, da se VTE v enem letu pojavi pri 6 do 12 od 10.000 žensk.
- Ocenjujejo, da se VTE v enem letu pojavi pri približno 6[1] od 10.000 žensk, ki uporabljajo CHC, ki vsebujejo levonorgestrel.
- Ni se znano, kakšno je tveganje za VTE pri CHC, ki vsebujejo nomegestrolacetat v kombinaciji z estradiolom, v primerjavi s tveganjem pri CHC, ki vsebujejo majhen odmerek levonorgestrela.
- Število VTE na leto je z nizkoodmernimi CHC manjše, kot je pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo in v obdobju po porodu.
- VTE se lahko v 1-2 % primerov konča s smrtjo.
- Pri uporabnicah KPK so izredno redko poročali o nastanku tromboze tudi v drugih krvnih žilah, npr. v jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, mrežničnih venah in arterijah.

[1] Srednja točka razpona 5-7 na 10.000 žensk-let glede na relativno tveganje za CHC, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi s približno 2,3 do 3,6 za neuporabo

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah CHC se lahko bistveno poveča pri ženski z dodatnimi dejavniki tveganja, zlasti, če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Zdravilo IOA je kontraindicirano, če ima ženska več dejavnikov tveganja, zaradi katerih je njeno tveganje za vensko trombozo veliko (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, je lahko povečanje tveganja večje od seštevka posameznih dejavnikov - v takšnem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje za VTE. Če je ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	**Opomba**
Debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m^2)	Tveganje se z višanjem ITM bistveno povečuje. Posebej pomembno je upoštevati, če obstajajo še drugi dejavniki tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški poseg, vsak kirurški poseg na nogah ali v predelu medenice, nevrokirurška operacija ali večja poškodba Opomba: Tudi začasna imobilizacija, vključno s potovanjem z letalom, ki traja > 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE zlasti pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.	V takšnih okoliščinah je uporabo kontracepcijskih tablet priporočljivo prekiniti (v primeru elektivne operacije vsaj štiri tedne prej) in jo ponovno začeti šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečitev neželene nosečnosti je treba uporabiti drug način kontracepcije. Če uporaba zdravila IOA ni predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska trombembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, še zlasti v razmeroma zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerih koli CHC napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna bolezen črevesja (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in bolezen srpastih celic
Naraščajoča starost	Zlasti nad 35 let

- O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri pojavu in napredovanju venske tromboze ni soglasja.
- Upoštevati je treba povečano tveganje za trombembolijo med nosečnostjo in še zlasti v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije o nosečnosti in dojenju glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoke venske tromboze in pljučne embolije)

Ženski je treba naročiti, naj v primeru simptomov poišče nujno zdravniško pomoč in zdravstvenemu delavcu pove, da jemlje CHC.

Med simptomi globoke venske tromboze (DVT) so lahko:
- enostranska oteklost noge in/ali stopala ali vzdolž vene na nogi,
- bolečina ali občutljivost v nogi, ki je lahko prisotna le stoje ali med hojo,
- večja toplota prizadete noge, pordelost ali spremenjena barva kože na nogi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Med simptomi pljučne embolije (PE) so lahko:
- nenaden pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja,
- nenaden kašelj, ki je lahko povezan s hemoptizo,
- ostra bolečina v prsih,
- huda vrtoglavica ali omotica,
- hitro ali neredno bitje srca.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašelj") niso specifični in jih je mogoče zmotno razlagati kot običajne in manj hude dogodke (npr. okužbo dihal).
Drugi znaki zapore žile lahko vključujejo: nenadno bolečino, oteklost ali modrikavost uda.
Če se zapora pojavi v očesu, se simptomi lahko kažejo kot neboleča zameglitev vida, ki lahko napreduje vse do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE)
Epidemiološke študije so povezale uporabo CHC s povečanim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijski trombembolični dogodki so lahko smrtni.

Dejavniki tveganja za ATE
Tveganje za arterijske trombembolične zaplete ali cerebrovaskularni dogodek je med uporabnicami CHC večje pri ženskah z dejavniki tveganja (glejte preglednico). Zdravilo IOA je kontraindicirano, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, zaradi katerih ima veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, je lahko povečanje tveganja večje od seštevka posameznih dejavnikov - v takšnem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje. Če je ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	**Opomba**
Naraščajoča starost	Zlasti nad 35 let
Kajenje	Ženskam je treba svetovati, naj, če želijo uporabljati CHC, ne kadijo. Ženskam, ki so starejše od 35 let in še naprej kadijo, je treba odločno svetovati, naj uporabljajo drugačen način kontracepcije.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m^2)	Tveganje se z naraščanjem ITM bistveno povečuje. Posebno pomembno pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja
Pozitivna družinska anamneza (arterijska trombembolija pri sorojencu ali staršu, zlasti v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo CHC napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Povečanje pogostnosti ali izrazitosti migrene med uporabo CHC (to je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka) je lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus

Simptomi ATE
Ženski je treba naročiti, naj v primeru simptomov poišče nujno zdravniško pomoč in zdravstvenemu delavcu pove, da jemlje CHC.

Med simptomi cerebrovaskularnega dogodka so lahko:
- nenadna omrtvelost ali šibkost obraza, roke ali noge, zlasti na eni strani telesa,
- nenadne težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije,
- nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem,
- nenadna motnja vida na enem ali obeh očesih,
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka,
- izguba zavesti ali omedlevica, z napadi krčev ali brez njih.

Začasni simptomi kažejo, da gre za tranzitorno ishemično atako (TIA).

Med simptomi miokardnega infarkta (MI) so lahko:
- bolečina, nelagodje, tiščanje, teža, občutek stiskanja ali polnosti v prsih, roki ali za prsnico,
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko ali proti želodcu,
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje,
- znojenje, navzea, bruhanje ali omotica,
- skrajna šibkost, tesnoba ali kratka sapa,
- hitro ali neredno bitje srca.

Tumorji
- V nekaterih epidemioloških študijah so pri ženskah, ki so dalj časa (> 5 let) uporabljale KPK, poročali o povečanem tveganju za nastanek raka materničnega vratu, vendar pa še teče polemika o tem, v kolikšni meri je to odkritje pripisati sočasnim dejavnikom spolnega obnašanja in drugim dejavnikom, kot je na primer humani papiloma virus (HPV). Epidemiološki podatki o tveganju za nastanek raka materničnega vratu pri uporabnicah zdravila IOA niso na voljo.
- Pri uporabi visoko odmernih KPK (50 µg etinilestradiola) je tveganje za rak endometrija ali jajčnikov zmanjšano. Če to velja tudi za KPK, ki vsebujejo 17β-estradiol, je treba še potrditi.
- Po meta-analizi 54 epidemioloških študij so poročali o rahlo povečanem relativnem tveganju (RR = 1,24), da bodo pri ženski, ki trenutno jemlje KPK, odkrili rak dojke. V času 10 let po prenehanju uporabe KPK to dodatno tveganje postopoma izginja. Ker je pri ženskah, mlajših od 40 let, rak dojke redka bolezen, je dodatno število diagnoz raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo KPK oz. so jih uporabljale pred kratkim, v resnici majhno glede na celokupno tveganje za rak dojke. Primeri raka dojke, odkriti pri ženskah, ki so kadar koli uporabljale KPK, so običajno v manj napredovalem kliničnem stadiju kot pri tistih, ki jih nikoli niso uporabljale. Opaženo povečano tveganje bi lahko bilo posledica zgodnejše diagnoze raka dojke pri uporabnicah KPK, bioloških učinkov KPK ali pa kombinacije obeh dejavnikov.
- V redkih primerih so pri uporabnicah KPK poročali o nastanku benignih jetrnih tumorjev, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V osamljenih primerih so ti tumorji vodili do pojava smrtno nevarnih intraabdominalnih krvavitev. Če se pri ženski, ki uporablja KPK, pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki krvavitve v trebuhu, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati tudi morebitne jetrne tumorje.

Druge bolezni
- Ženske s hipertrigliceridemijo ali hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko med jemanjem KPK povečano tveganje za nastanek pankreatitisa.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo KPK, poročali o majhnem povečanju krvnega tlaka, pa je klinično pomembno povečanje redko. Povezava med uporabo KPK in klinično hipertenzijo še ni bila ugotovljena. Če pa se med uporabo KPK pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, potem je smiselno, da zdravnik pri ženski ustavi uporabo tablet in ji začne zdraviti hipertenzijo. Ko so z antihipertenzivno terapijo dosežene normotenzivne vrednosti, lahko ženska nadaljuje z uporabo KPK, seveda če zdravnik meni, da je to ustrezno.
- Poročali so, da se naslednje bolezni ali motnje pojavijo ali poslabšajo med nosečnostjo in med uporabo KPK, vendar dokazi o povezavi s KPK niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horeja, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze.
- Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.
- Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter je lahko potrebna ukinitev uporabe KPK, dokler se kazalci delovanja jeter ne povrnejo na normalo. V primeru ponovitve holestatske zlatenice, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, mora ženska prenehati z uporabo KPK.
- Čeprav lahko KPK vplivajo na odpornost perifernih tkiv na insulin in glukozno toleranco, ni nobenih dokazov, da bi bilo treba pri sladkornih bolnicah, ki jemljejo nizko odmerne KPK (z < 0,05 mg etinilestradiola), kakor koli spremeniti režim zdravljenja, vendar je treba sladkorne bolnice skrbno spremljati med jemanjem KPK, še posebej v prvih mesecih njihove uporabe.
- Z uporabo KPK je bilo povezano poslabšanje depresije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.
- Občasno se lahko pojavi kloazma, še posebej pri ženskah, ki imajo v anamnezi nosečnostno kloazmo. Ženske, ki so nagnjene k pojavu kloazme, se morajo med jemanjem KPK izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.
- Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravila IOA se je treba seznaniti s celotno anamnezo (vključno z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, ki naj ga usmerjajo kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4). Žensko je treba opozoriti na informacije o venski in arterijski trombozi, vključno s tveganjem, ki spremlja zdravilo IOA v primerjavi z drugimi CHC, s simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in z ukrepanjem v primeru suma na trombozo.

Ženski je treba naročiti tudi, naj natančno prebere navodilo za uporabo in naj upošteva dobljena navodila. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti po uveljavljenih smernicah za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženskam je treba pojasniti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo s HIV (aidsom) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost KPK je lahko zmanjšana v primeru npr. pozabljenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih težav med jemanjem tablet z zdravilno učinkovino (glejte poglavje 4.2) ali sočasne uporabe drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Nadzor menstrualnega ciklusa

Pri vseh KPK lahko nastopijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih uporabe. Zato je ocena vseh nerednih krvavitev smiselna šele po končanem obdobju

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

prilagajanja telesa na zdravilo, ki traja približno 3 cikluse. Odstotek žensk, ki jemljejo zdravilo IOA in imajo krvavitve v času posameznega ciklusa tudi po tem obdobju prilagajanja na zdravilo, se je gibal med 15 % in 20 %.

Če neredne krvavitve ne prenehajo ali če se pojavijo po predhodno rednih ciklusih, je treba pomisliti na nehormonske vzroke in opraviti ustrezne diagnostične preiskave za izključitev rakave bolezni ali nosečnosti, na primer kiretažo.

Trajanje odtegnitvene krvavitve pri ženskah, ki jemljejo zdravilo IOA, je v povprečju 3 do 4 dni. Uporabnice zdravila IOA včasih lahko tudi nimajo odtegnitvenih krvavitev, čeprav niso noseče. V kliničnih preskušanjih je bila odsotnost odtegnitvene krvavitve v ciklusih 1-12 od 18 % do 32 %. V teh primerih odsotnost odtegnitvenih krvavitev ni bila povezana z večjo pogostnostjo vmesnih krvavitev ali krvavih madežev v naslednjih ciklusih. 4,6 % žensk ni imelo odtegnitvene krvavitve v prvih treh ciklusih uporabe. Pojavnost odsotnosti odtegnitvene krvavitve v poznejših ciklusih uporabe je bila v tej podskupini velika in je znašala od 76 % do 87 % žensk. 28 % žensk je odsotnost odtegnitvene krvavitve doživelo v vsaj enem od ciklusov 2, 3 in 4, kar je bilo povezano z večjo pojavnostjo odsotnosti odtegnitvene krvavitve v poznejših ciklusih uporabe in sicer od 51 % do 62 %.

Če ženska nima odtegnitvene krvavitve, čeprav je zdravilo IOA jemala v skladu z navodili iz poglavja 4.2, je malo verjetno, da bi bila noseča. Če pa zdravila IOA ni jemala v skladu z navodili ali če ni imela dveh zaporednih odtegnitvenih krvavitev, je treba izključiti nosečnost, preden lahko nadaljuje z jemanjem zdravila IOA.

Pediatrična populacija
Ni znano, če količina estradiola v zdravilu IOA zadostuje za vzdrževanje ustrezne ravni estradiola pri mladostnikih, še posebej za prirastek kostne mase (glejte poglavje 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije

Vpliv drugih zdravil na zdravilo IOA
Interakcije med peroralnimi kontraceptivi in zdravili, ki inducirajo encime, lahko vodijo do pojava vmesnih krvavitev in celo do neučinkovitosti kontracepcije.

Med primere zdravilnih učinkovin, ki inducirajo jetrne encime in tako povzročijo povečan očistek spolnih hormonov, sodijo: fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin in zdravila ali zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, v manjši meri pa tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat in grizeofulvin. Tudi zaviralci proteaz HIV, ki lahko inducirajo encime (npr. ritonavir in nelfinavir), ter nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. nevirapin in evafirenz) lahko vplivajo na jetrno presnovo.
Med sočasno uporabo zdravil, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, ki inducirajo jetrne encime, in še 28 dni po ukinitvi teh zdravil mora ženska uporabljati pregradno metodo kontracepcije. V primeru dolgotrajnega zdravljenja z učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je bolje uporabiti drugo metodo kontracepcije.

Študij medsebojnih delovanj zdravila IOA z drugimi zdravili niso izvedli, opravljeni pa sta bili dve študiji z rifampicinom oziroma ketokonazolom ter uporabo kombinacije nomegestrolacetata in estradiola v večjih odmerkih (3,75 mg nomegestrolacetata + 1,5 mg estradiola) pri ženskah po menopavzi. Sočasna uporaba rifampicina zmanjša vrednost $AUC_{0-\infty}$ nomegestrolacetata za 95 % in poveča vrednost $AUC_{0-tlast}$ estradiola za 25 %. Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg v enkratnem odmerku) ne vpliva na presnovo estradiola, so pa opažali povečanji največje koncentracije (85 %) in vrednosti $AUC_{0-\infty}$ (115 %) nomegestrolacetata, ki nista bili klinično pomembni. Podobne zaključke pričakujemo pri ženskah v rodni dobi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Vpliv zdravila IOA na druga zdravila
Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo drugih zdravil. Posebej je treba biti pozoren na interakcijo z lamotriginom.

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic ter plazemskimi koncentracijami proteinov (prenašalcev), npr. globulinom, ki veže kortikosteroide, in lipidno/lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Te spremembe običajno ostanejo v okviru razpona normalnih laboratorijskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zdravilo IOA ni indicirano za uporabo med nosečnostjo.

Če ženska zanosi v času jemanja zdravila IOA, mora takoj prenehati z njegovo uporabo. Večina epidemioloških študij ni pokazala niti povečanega tveganja za prirojene napake pri dojenčkih žensk, ki so pred nosečnostjo uporabljale KPK z etinilestradiolom, niti teratogenih učinkov pri tistih ženskah, ki so nevede uporabljale KPK z etinilestradiolom na začetku nosečnosti.

Klinični podatki na majhnem številu zdravilu izpostavljenih nosečnic niso pokazali nobenega neželenega učinka zdravila IOA na plod ali novorojenčka.

V študijah na živalih so opažali vpliv na sposobnost razmnoževanja pri uporabi kombinacije nomegestrolacetata in estradiola (glejte predklinične podatke o varnosti v poglavju 5.3).

Pri ponovni uvedbi zdravila IOA je treba upoštevati povečano tveganje za VTE v obdobju po porodu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje
V materino mleko se lahko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov, vendar ni nobenih dokazov, da bi to negativno vplivalo na zdravje dojenčka.

KPK bi lahko vplivali na dojenje, ker lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato se uporabe KPK ženskam ne sme priporočiti, dokler popolnoma ne prenehajo dojiti, ženskam, ki želijo dojiti svojega otroka, pa je treba priporočiti kakšno drugo metodo kontracepcije.

Plodnost
Zdravilo IOA je indicirano za preprečevanje zanositve. Za informacije glede ponovne plodnosti glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva zdravila IOA na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri uporabnicah KPK niso opažali nobenega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Za ovrednotenje varnosti zdravila IOA so izvedli šest multicentričnih kliničnih preskušanj v trajanju do enega leta. Vanje je bilo vključenih skupaj 3.434 žensk v starosti od 18 do 50 let, ki so zaključile skupaj 33.828 ciklusov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Opis izbranih neželenih učinkov
Pri uporabnicah CHC so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, tranzitornimi ishemičnimi atakami, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so podrobneje obravnavani v poglavju 4.4.

Tabelarični pregled neželenih učinkov
Možno z zdravilom povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja zdravila IOA, so podani v spodnji preglednici.

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskim sistemih in pogostnosti; zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100) in redki (≥1/10.000 do <1/1.000).

Organski sistem	Neželeni učinki v skladu z MedDRA[1] terminologijo			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Presnovne in prehranske motnje			povečan tek, zadrževanje tekočine	zmanjšan tek
Psihiatrične motnje		zmanjšan libido, depresija oziroma depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja		povečan libido
Bolezni živčevja		glavobol, migrena		cerebrovaskularni dogodek, tranzitorna ishemična ataka, motnje pozornosti
Očesne bolezni				neprenašanje kontaktnih leč oz. suho oko
Žilne bolezni			navali vročine	venska tromboembolija
Bolezni prebavil		navzea	napihnjenost trebuha	suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				žolčni kamni, vnetje žolčnika
Bolezni kože in podkožja	akne		hiperhidroza, alopecija, pruritus, suha koža, seboreja	kloazma, hipertrihoza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			občutek teže	

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Organski sistem	Neželeni učinki v skladu z MedDRA[1] terminologijo			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Motnje reprodukcije in dojk	nenormalne odtegnitvene krvavitve	metroragija, menoragija, bolečine v dojkah, bolečine v medenici	hipomenoreja, otekanje dojk, galaktoreja, krč maternice, predmenstrualni sindrom, bulica v dojkah, disparevnija, suhost vulve in nožnice	izrazit vonj iz nožnice, neprijeten občutek v vulvi in nožnici
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			razdražljivost, edem	lakota
Preiskave		zvečana telesna masa	zvišane vrednosti jetrnih encimov	

[1]Za opis določenega neželenega učinka je uporabljen najprimernejši izraz v skladu z MedDRA terminologijo. Čeprav sopomenke ali sorodna stanja niso navedeni, jih je prav tako treba upoštevati.

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so pri uporabnicah zdravila IOA poročali tudi o preobčutljivostnih reakcijah (neznana pogostnost).

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ženskah, ki so zaužile več odmerkov do petkratnika dnevnega odmerka zdravila IOA, oziroma pri tistih, ki so enkrat zaužile do 40-kratnik dnevnega odmerka samega nomegestrolacetata, ni bilo težav glede varnosti. Glede na splošne izkušnje z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov pa se lahko pojavijo naslednji simptomi: navzea, bruhanje in pri mlajših deklicah tudi šibke krvavitve iz nožnice. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, progestogeni in estrogeni, enofazni pripravki, oznaka ATC: G03A A14

Nomegestrolacetat je visoko selektiven progestogen, ki je derivat naravnega steroidnega hormona progesterona. Nomegestrolacetat ima veliko afiniteto za človeške progesteronske receptorje. Kaže proti-gonadotropno delovanje, s progesteronskim receptorjem posredovano proti-estrogeno delovanje, zmerno protiandrogeno delovanje, nima pa nikakršnega estrogenskega, androgenega, glukokortikoidnega ali mineralokortikoidnega delovanja.

Estrogen v zdravilu IOA je 17β-estradiol. To je naravni estrogen, ki je popolnoma enak endogenemu humanemu 17β-estradiolu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Kontracepcijski učinek zdravila IOA temelji na medsebojnem vplivu različnih dejavnikov, od katerih so najpomembnejše zavora ovulacije in spremembe sekrecije iz materničnega vratu.

V dveh randomiziranih, odprtih primerjalnih preskušanjih učinkovitost in varnosti je več kot 3.200 žensk v obdobju do 13 zaporednih ciklusov jemalo zdravilo IOA, več kot 1.000 žensk pa drospirenon 3 mg – etinilestradiol 30 µg (21/7 režim). V skupini, ki je jemala zdravilo IOA, je o aknah poročalo 15,4 % žensk (proti 7,9 % v primerjalni skupini), o povečanju telesne mase 8,6 % žensk (proti 5,7 % v primerjalni skupini) in o nenormalnih odtegnitvenih krvavitvah (predvsem o odsotnosti odtegnitvene krvavitve) 10,5 % žensk (proti 0,5 % v primerjalni skupini).

V kliničnem preskušanju, opravljenem z zdravilom IOA v Evropski uniji, so izračunali naslednje Pearlove indekse za starostno skupino 18 do 35 let:

Neuspešnost metode: 0,40 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja 1,03)
Neuspešnost metode in napaka uporabnice: 0,38 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja 0,97)

V kliničnem preskušanju, opravljenem z zdravilom IOA v Združenih državah, so izračunali naslednje Pearlove indekse za starostno skupino 18 do 35 let:

Neuspešnost metode: 1,22 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja 2,18)
Neuspešnost metode in napaka uporabnice: 1,16 (zgornja meja 95 % intervala zaupanja 2,08)

V randomiziranem, odprtem preskušanju je 32 žensk jemalo zdravilo IOA v času 6 ciklusov.
Po prekinitvi jemanja zdravila IOA so pri 79 % žensk opazili povrnitev ovulacije v prvih 28 dneh po zaužitju zadnje tablete.

V eni od kliničnih študij so proučevali rezultate histološke preiskave endometrija pri podskupini žensk (n=32) po 13 ciklusih zdravljenja. Nenormalnih rezultatov ni bilo.

Pediatrična populacija
Podatkov o učinkovitosti in varnosti pri mladostnicah, mlajših od 18 let, ni na voljo. Razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nomegestrolacetat

Absorpcija
Peroralno uporabljen nomegestrolacetat se hitro absorbira.
Največjo plazemsko koncentracijo približno 7 ng/ml doseže nomegestrolacetat 2 h po enkratnem odmerku. Absolutna biološka uporabnost nomegestrolacetata po enkratnem odmerku je 63 %. Opazili niso nobenega klinično pomembnega vpliva hrane na biološko uporabnost nomegestrolacetata.

Porazdelitev
Nomegestrolacetat se obsežno veže na albumin (od 97 do 98 %), ne pa tudi na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG), ali globulin, ki veže kortikosteroide (CBG). Navidezni porazdelitveni volumen nomegestrolacetata v stanju dinamičnega ravnovesja je 1.645 ± 576 l.

Biotransformacija
Nomegestrolacetat se presnovi v več neaktivnih hidroksiliranih presnovkov z encimi jetrnega citokroma P450, predvsem s CYP3A4 in CYP3A5 z morebitnim prispevkom CYP2C19 in CYP2C8. Nomegestrolacetat in njegovi hidroksilirani presnovki so podvrženi obsežni presnovi druge faze in tvorijo glukuronidne in sulfatne konjugate. Navidezni očistek zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je 26 l/h.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Izločanje
Razpolovna doba izločanja zdravila ($t_{1/2}$) v stanju dinamičnega ravnovesja je 46 h (razpon je od 28 do 83 h), razpolovne dobe izločanja presnovkov pa niso določili.
Nomegestrolacetat se izloča prek urina in blata. V 4 dneh se z urinom in blatom izloči približno 80 % odmerka. Izločanje nomegestrolacetata je bilo skoraj popolno po 10 dneh, njegove izločene količine pa so bile večje v blatu kot v urinu.

Linearnost
Linearno odvisnost so opazili v razponu od 0,625 do 5 mg (merjeno pri plodnih ženskah in pri ženskah po menopavzi).

Stanje dinamičnega ravnovesja
SHBG (globulin, ki veže spolne hormone) ne vpliva na farmakokinetiko nomegestrolacetata. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 5 dneh. Največja plazemska koncentracija nomegestrolacetata približno 12 ng/ml je dosežena 1,5 h po njegovem zaužitju. Povprečna plazemska koncentracija zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je 4 ng/ml.

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili
Nomegestrolacetat *in vitro* ne povzroča opazne indukcije ali inhibicije nobenega encima citokroma P450 in nima klinično pomembnih interakcij s prenašalcem P-gp.

Estradiol

Absorpcija
Po peroralni uporabi je estradiol podvržen obsežni presnovi ob prvem prehodu skozi jetra. Njegova absolutna biološka uporabnost je približno 1 %. Opazili niso nobenega klinično pomembnega vpliva hrane na biološko uporabnost estradiola.

Porazdelitev
Porazdelitev eksogenega in endogenega estradiola je podobna. Estrogeni se obsežno porazdelijo po telesu in so običajno v večjih koncentracijah navzoči v tarčnih organih za spolne hormone. Estradiol kroži v krvi vezan na SHBG (globulin, ki veže spolne hormone) (37 %) in na albumin (61 %), le približno 1 do 2 % ga je nevezanega.

Biotransformacija
Peroralno uporabljen eksogeni estradiol se obsežno presnovi. Presnova eksogenega in endogenega estradiola je podobna. Estradiol se v črevesju in v jetrih hitro pretvori v več presnovkov, predvsem estron, ki se potem konjugirajo in gredo v enterohepatični obtok. Med estradiolom, estronom in estron sulfatom obstaja dinamično ravnovesje zaradi delovanja različnih encimov, na primer estradiol dehidrogenaz, sulfotransferaz in aril sulfataz. Pri oksidaciji estrona in estradiola sodelujejo encimi citokroma P450, predvsem CYP1A2, CYP1A2 (zunaj jeter), CYP3A4, CYP3A5 in CYP1B1 ter CYP2C9.

Izločanje
Estradiol se hitro odstranjuje iz krvnega obtoka. Zaradi presnove in enterohepatičnega obtoka kroži po telesu velika količina estrogen sulfatov in glukuronidov. To vodi do zelo spremenljive razpolovne dobe izločanja estradiola, korigirane glede na začetno vrednost. Po intravenski uporabi so izračunali, da znaša 3,6 ± 1,5 h.

Stanje dinamičnega ravnovesja
Največja serumska koncentracija estradiola znaša približno 90 pg/ml in je dosežena 6 h po zaužitju zdravila. Povprečna serumska koncentracija je 50 pg/ml in ta koncentracija estradiola ustreza zgodnji in pozni fazi menstruacijskega ciklusa pri ženski.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Posebne populacije

Pediatrična populacija
Farmakokinetika nomegestrolacetata (primarni cilj) po enkratnem peroralnem odmerku zdravila IOA pri zdravih mladostnicah po menarhi je bila podobna kot pri odraslih preiskovankah. Vendar pa je bila po enkratnem peroralnem odmerku izpostavljenost estradiolni komponenti (sekundarni cilj) pri mladostnicah za 36 % manjša kot pri odraslih osebah. Klinični pomen tega rezultata ni znan.

Vpliv ledvične okvare
Študij za oceno vpliva ledvičnih bolezni na farmakokinetiko zdravila IOA niso izvedli.

Vpliv jetrne okvare
Študij za oceno vpliva jetrnih bolezni na farmakokinetiko zdravila IOA niso izvedli, vendar se pri ženskah z motnjami delovanja jeter steroidni hormoni lahko slabo presnavljajo.

Etnične skupine
Uradnih študij za oceno farmakokinetike pri posameznih etničnih skupinah niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti večkratnih odmerkov z estradiolom, nomegestrolacetatom ali kombinacijo obeh so pokazale pričakovane estrogenske in gestagenske učinke.
Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene s kombinacijo obeh učinkovin, so pokazale fetotoksičnost, ki je ustrezala stopnji izpostavljenosti estradiolu.
Študije genotoksičnosti in kancerogenosti s to kombinacijo niso bile opravljene. Nomegestrolacetat ni genotoksičen.
Treba pa je upoštevati, da lahko spolni steroidni hormoni spodbujajo rast določenih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (bele filmsko obložene tablete z zdravilno učinkovino in rumene placebo filmsko obložene tablete)
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (E1201)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Obloga tablete (bele filmsko obložene tablete z zdravilno učinkovino)
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)

Obloga tablete (rumene placebo filmsko obložene tablete)
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC in aluminija, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (24 belih filmsko obloženih tablet in 4 rumene filmsko obložene tablete).
Velikosti pakiranj: 28 in 84 filmsko obloženih tablet
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

KPK tablet (vključno s tabletami IOA), ki jih ne uporabljate več, ne smete odvreči v odpadne vode ali v sistem javne kanalizacije. Hormonsko aktivne učinkovine v tableti imajo lahko škodljiv učinek, če pridejo v okoljske vode. Tablete je treba vrniti v lekarno ali jih odstraniti na kak drug varen način v skladu z lokalnimi zahtevami. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

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

EU/1/11/689/001
EU/1/11/689/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. november 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road
Swords
Co. Dublin
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	**Do datuma**
Prospektivna opazovalna študija za oceno tveganja za nastanek venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) in ATE pri uporabnicah nomegestrola/estradiola v primerjavi s tveganjem za nastanek VTE pri uporabnicah peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel. Predložitev končnega poročila študije	31. oktober 2017

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

IOA 2,5 mg/1,5 mg filmsko obložene tablete
nomegestrolacetat/estradiol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena bela tableta z zdravilnima učinkovinama vsebuje 2,5 mg nomegestrolacetata in 1,5 mg estradiola (v obliki hemihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik dovoljenja za promet:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/689/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/689/002 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ioa

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

IOA 2,5 mg/1,5 mg tablete
nomegestrolacetat/estradiol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

[okvirček za dnevno oznako z napisom:] *sem prilepite nalepko z dnevnimi oznakami*
[številka dneva za vsako posamezno tableto:] začetek, 2, ….28
[puščice kažejo zaporedje jemanja tablet:] →

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

LIST DNEVNIH OZNAK Z NALEPKAMI, KI BO PRILOŽEN NAVODILU

List dnevnih oznak
Izberite dnevno oznako, ki se začne z dnevom, ko boste začeli jemati zdravilo.
Oznako prilepite na pretisni omot čez besede "sem prilepite nalepko z dnevnimi oznakami".

NED PON TOR SRE ČET PET SOB
PON TOR SRE ČET PET SOB NED
TOR SRE ČET PET SOB NED PON
SRE ČET PET SOB NED PON TOR
ČET PET SOB NED PON TOR SRE
PET SOB NED PON TOR SRE ČET
SOB NED PON TOR SRE ČET PET

[Drugi list dnevnih oznak za škatlo s 3 pretisnimi omoti, kjer je dvakrat napisano:]

NED PON TOR SRE ČET PET SOB
PON TOR SRE ČET PET SOB NED
TOR SRE ČET PET SOB NED PON
SRE ČET PET SOB NED PON TOR
ČET PET SOB NED PON TOR SRE
PET SOB NED PON TOR SRE ČET
SOB NED PON TOR SRE ČET PET

[pred dnevnimi oznakami za drugi pretisni omot:] 2. pretisni omot
[pred dnevnimi oznakami za tretji pretisni omot:] 3. pretisni omot

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

IOA 2,5 mg/1,5 mg filmsko obložene tablete
nomegestrolacetat/estradiol

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti o kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - *combined hormonal contraceptives*):
- Če se jih uporablja pravilno, so eden od najzanesljivejših reverzibilnih načinov kontracepcije.
- Rahlo povečajo tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah in arterijah, zlasti v prvem letu uporabe ali ob ponovnem začetku uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva po presledku, ki je trajal 4 tedne ali več.
- Bodite pozorni in pojdite k zdravniku, če menite, da imate simptome krvnega strdka (glejte poglavje 2 "Krvni strdki").

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IOA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IOA
   - Kdaj ne smete uporabljati zdravila IOA
   - Kdaj morate biti posebej pozorni pri jemanju zdravila IOA
     - V katerih primerih se morate posvetovati z zdravnikom
     - Krvni strdki
     - Rak
     - Laboratorijske preiskave
   - Otroci in mladostniki
   - Druga zdravila in zdravilo IOA
   - Nosečnost in dojenje
   - Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
   - Zdravilo IOA vsebuje laktozo
3. Kako uporabljati zdravilo IOA
   - Kdaj in kako jemati tablete
     - Začetek jemanja prvega pretisnega omota zdravila IOA
   - Če ste vzeli večji odmerek zdravila IOA, kot bi smeli (preveliko odmerjanje)
   - Če ste pozabili vzeti zdravilo IOA
   - Če bruhate ali imate hudo drisko
   - Če želite preložiti menstruacijo
   - Če želite spremeniti datum začetka menstruacije
   - Če imate nepričakovano krvavitev
   - Če niste dobili ene ali več menstruacij
   - Če prenehate z jemanjem zdravila IOA
4. Možni neželeni učinki

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

5. Shranjevanje zdravila IOA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IOA in za kaj ga uporabljamo

IOA je kontracepcijska tableta, ki se uporablja za preprečevanje nosečnosti.

- Vseh 24 belih filmsko obloženih tablet predstavlja aktivne tablete, ki vsebujejo majhno količino dveh različnih ženskih hormonov, to je nomegestrolacetata (progestogena) in estradiola (estrogena).
- 4 rumene tablete so neaktivne tablete, ki ne vsebujejo hormonov in jim pravimo "placebo tablete".
- Kontracepcijske tablete, ki vsebujejo dva različna hormona, kakršne so tablete IOA, imenujemo "kombinirane kontracepcijske tablete".
- Estradiol, to je estrogen v zdravilu IOA, je popolnoma enak hormonu, ki nastaja v jajčnikih v času menstrualnega ciklusa.
- Nomegestrolacetat, to je progestogen v zdravilu IOA, nastane iz hormona progesterona. Progesteron nastaja v jajčnikih v času menstrualnega ciklusa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IOA

Splošna opozorilao

Pred začetkom uporabe zdravila IOA morate prebrati informacije o krvnih strdkih (trombozi) v poglavju 2. Posebej pomembno je, da preberete simptome krvnega strdka - glejte poglavje 2 "Krvni strdki").

Preden lahko začnete jemati zdravilo IOA, vam bo zdravnik postavil nekaj vprašanj o vašem zdravju v preteklosti in o zdravju vaših bližnjih sorodnikov. Poleg tega vam bodo izmerili tudi krvni tlak in glede na vaše zdravstveno stanje morda opravili tudi nekatere druge preiskave.

V tem navodilu je opisanih več primerov, v katerih morate prenehati z uporabo tablet oziroma v katerih so tabletke lahko manj zanesljive. V takšnih primerih ne smete imeti spolnih odnosov oziroma morate uporabljati dodatno nehormonsko kontracepcijo, npr. kondom ali kako drugo pregradno kontracepcijsko metodo. Ne uporabljajte koledarske metode ali metode merjenja bazalne telesne temperature. Te metode so lahko nezanesljive, ker tablete spremenijo običajno mesečno spreminjanje telesne temperature in značilnosti sluzi materničnega vratu.

Tako kot druga hormonska kontracepcijska sredstva tudi zdravilo IOA ne varuje pred okužbo z virusom HIV (AIDS) ali katero drugo spolno prenosljivo boleznijo.

Kdaj ne smete uporabljati zdravila IOA
Zdravila IOA ne smete uporabljati, če imate katero od spodaj naštetih stanj. Če imate katero od spodaj naštetih stanj, morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o drugih, bolj primernih načinih preprečevanja neželene nosečnosti.

- če imate (ali ste kdaj imeli) krvni strdek v žili v nogah (globoko vensko trombozo, DVT), pljučih (pljučno embolijo, PE) ali drugih organih;
- če veste, da imate motnjo, ki poslabša strjevanje krvi - na primer pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, pomanjkanje antitrombina III, faktor V Leiden ali antifosfolipidna protitelesa;
- če potrebujete kirurški poseg ali če dolgo časa niste na nogah (glejte poglavje "Krvni strdki");
- če ste kdaj imeli srčni infarkt ali možgansko kap;

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- če imate (ali ste kdaj imeli) angino pektoris (motnjo, ki povzroči hude bolečine v prsih in je lahko prvi znak srčnega infarkta) ali prehodne ishemične napade (TIA (transient ischemic attack) – prehodni simptomi možganske kapi);
- če imate katero od naslednjih bolezni, ki lahko povečajo tveganje za nastanek strdka v arterijah:
  - hudo sladkorno bolezen s poškodovanimi krvnimi žilami
  - zelo visok krvni tlak
  - zelo visoko koncentracijo maščob v krvi (holesterola ali trigliceridov)
  - motnjo, imenovano hiperhomocisteinemija;
- če imate (ali ste kdaj imeli) vrsto migrene, ki ji pravimo "migrena z avro";
- če imate (oziroma ste kdaj imeli) vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) z visokimi koncentracijami maščob v krvi;
- če imate (oziroma ste kdaj imeli) hudo jetrno bolezen in vam jetra še ne delujejo normalno;
- če imate (oziroma ste kdaj imeli) benigni ali maligni tumor v jetrih;
- če imate, ste imeli kdaj v preteklosti oziroma bi lahko imeli raka dojk ali spolnih organov;
- če imate kakršne koli nepojasnjene krvavitve iz nožnice.
- če ste alergični na estradiol ali nomegestrolacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če se med uporabo zdravila IOA prvič pojavi katera od navedenih motenj, takoj prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom, medtem pa uporabljajte nehormonske kontracepcijske metode. Glejte tudi "Splošno" v poglavju 2 zgoraj.

Kdaj morate biti posebej pozorni pri jemanju zdravila IOA

Kdaj se morate posvetovati z zdravnikom?

Poiščite nujno medicinsko pomoč

- če opazite možne znake krvnega strdka, ki lahko pomenijo pojav krvnega strdka v nogi (tj. globoka venska tromboza), krvnega strdka v pljučih (tj. pljučna embolija), srčnega infarkta ali možganske kapi (glejte poglavje "Krvni strdki" spodaj).
  Za opis simptomov teh resnih neželenih učinkov glejte "Kako prepoznati krvni strdek".
- če opazite kakršne koli spremembe v svojem zdravju, še posebej pa motnje, ki so omenjene v tem navodilu (glejte tudi poglavje 2 "Kdaj ne smete uporabljati zdravila IOA" ter ne pozabite na spremembe v zdravju svojih bližnjih družinskih članov);
- če v dojkah zatipate bulico;
- če imate simptome angioedema, kot so oteklost obraza, jezika in/ali žrela in/ali težave pri požiranju ali koprivnico, skupaj s težavami z dihanjem;
- če boste jemali druga zdravila (glejte tudi poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo IOA");
- če boste imobilizirani ali boste imeli operacijo (o tem morate zdravnika obvestiti najmanj štiri tedne vnaprej);
- če imate nenavadne, močne krvavitve iz nožnice;
- če ste pozabili vzeti dve tableti ali več v prvem tednu jemanja tablet iz pretisnega omota in ste imeli spolni odnos v sedmih dneh pred tem (glejte tudi poglavje 3 "Če ste pozabili vzeti zdravilo IOA");
- če imate hudo drisko;
- če niste dobili menstruacije in sumite, da ste morda noseči (ne začnite z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota, dokler vam zdravnik tega ne svetuje; glejte tudi poglavje 3 "Če niste dobili ene ali več menstruacij").

Povejte zdravniku, če se katero koli od spodnjih stanj nanaša na vas.
Z zdravnikom se morate posvetovati tudi, če se katera od naštetih motenj pojavi ali poslabša med uporabo zdravila IOA.

- če imate dedni angioedem; če se vam pojavijo simptomi angioedema, kot so oteklost obraza, jezika in/ali žrela in/ali težave pri požiranju oziroma koprivnica s težavami pri dihanju, se

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

nemudoma posvetujte z zdravnikom - zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko namreč sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.
- če ima vaša bližnja sorodnica (oziroma je imela kdaj v preteklosti) raka dojk;
- če imate epilepsijo (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo IOA");
- če imate bolezen jeter (na primer zlatenico) ali bolezen žolčnika (na primer žolčne kamne);
- če imate sladkorno bolezen;
- če imate depresijo;
- če imate Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis (kronična vnetna bolezen črevesja);
- če imate sistemski eritematozni lupus (bolezen, ki prizadene naravni obrambni sistem telesa);
- če imate hemolitično uremični sindrom (motnjo strjevanja krvi, ki povzroča ledvično odpoved);
- če imate anemijo srpastih celic (dedno bolezen rdečih krvniček);
- če imate zvišano koncentracijo maščob v krvi (hipertrigliceridemijo) ali pozitivno družinsko anamnezo za to bolezen. Hipertrigliceridemija je povezana s povečanim tveganjem za nastanek pankreatitisa (vnetja trebušne slinavke);
- če potrebujete kirurški poseg ali če dolgo časa niste na nogah (glejte v poglavju 2 "Krvni strdki");
- če ste pravkar rodili, imate večje tveganje za krvne strdke. Vprašajte zdravnika, kako zgodaj po porodu lahko začnete jemati zdravilo IOA.
- če imate vnetje podkožnih ven (povrhnji tromboflebitis);
- če imate krčne žile;
- če imate bolezen ali motnjo, ki se je prvič pojavila ali poslabšala med nosečnostjo ali med prejšnjo uporabo spolnih hormonov (npr. izgubo sluha, porfirijo [krvna bolezen], herpes gestationis [kožni izpuščaj z mehurčki med nosečnostjo], Sydenhamovo horejo [bolezen živcev s trzajočimi telesnimi gibi] (glejte poglavje 2 "V katerih primerih se morate posvetovati z zdravnikom");
- če imate (ali ste imeli kdaj v preteklosti) kloazmo [rumeno rjave pigmentne lise, tako imenovane "nosečnostne lise", še posebej na obrazu]; če jih imate, se morate izogibati prekomernemu izpostavljanju soncu ali ultravijolični svetlobi;

KRVNI STRDKI

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov, kot je zdravilo IOA, poveča vaše tveganje za nastanek krvnega strdka v primerjavi z neuporabo. V redkih primerih lahko krvni strdek zamaši žile in povzroči resne težave.

Krvni strdki lahko nastanejo
- v venah (govorimo o "venski trombozi", "venski trombemboliji" ali VTE)
- v arterijah (govorimo o "arterijski trombozi", "arterijski trombemboliji" ali ATE).

Okrevanje po krvnih strdkih ni vedno popolno. Redko lahko ostanejo resne trajne posledice, zelo redko pa je izid lahko smrten.

Zavedati se je treba, da je celokupno tveganje za nevarne krvne strdke zaradi jemanja zdravila IOA majhno.

KAKO PREPOZNATI KRVNI STRDEK

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov ali simptomov, poiščite nujno medicinsko pomoč.

Imate katerega od teh znakov?	Za kaj lahko gre?
• oteklost ene noge ali vzdolž vene v nogi ali stopalu, zlasti če jo spremlja: • bolečina ali občutljivost v nogi, ki je lahko prisotna le stoje ali med hojo,	Globoka venska tromboza

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

• večja toplota v prizadeti nogi, • spremenjena barva kože na nogi, npr. bleda, pordela ali pomodrela koža,	
• nenaden pojav nepojasnjene zadihanosti ali hitrega dihanja; • nenaden kašelj, brez očitnega razloga, lahko z izkašljevanjem krvi; • ostra bolečina v prsih, ki se lahko poveča med globokim dihanjem; • huda vrtoglavica ali omotica; • hitro ali neredno bitje srca; • huda bolečina v trebuhu; Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, kajti nekatere od teh simptomov, kot sta kašelj ali kratka sapa, je mogoče zamenjati za kakšno blažjo motnjo, kot je okužba dihal (npr. "navaden prehlad").	Pljučna embolija
Simptomi se najpogosteje pojavijo na enem očesu: • takojšnja izguba vida ali • neboleča zameglitev vida, ki lahko napreduje v izgubo vida;	Tromboza mrežnične vene (krvni strdek v očesu)
• bolečina, nelagodje, občutek pritiska ali teže v prsnem košu; • občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, roki ali pod prsnico; • polnost, prebavne motnje ali občutek dušenja; • nelagodje v zgornjem delu trupa, ki se širi v hrbet, čeljust, vrat, roko ali želodec; • znojenje, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje ali omotica; • skrajna šibkost, tesnoba ali kratka sapa; • hitro ali neredno bitje srca.	Srčni infarkt
• nenadna šibkost ali omrtvelost obraza, roke ali noge, zlasti na eni strani telesa; • nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; • nenadna motnja vida na enem ali obeh očesih; • nenadne težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije; • nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka; • izguba zavesti ali omedlevica, z napadi krčev ali brez njih. Včasih so lahko simptomi možganske kapi kratkotrajni, s skoraj takojšnjim in popolnim okrevanjem; tudi v takšnem primeru morate poiskati nujno zdravniško pomoč, ker obstaja tveganje za ponovno možgansko kap.	Možganska kap
• oteklost in rahla modrikavost uda; • močna bolečina v trebuhu (akutni abdomen).	Krvni strdki, ki zamašijo druge žile

KRVNI STRDKI V VENI

Kaj se lahko zgodi, če nastane krvni strdek v veni?

- Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov je bila povezana z večjim tveganjem za krvne strdke v veni (vensko trombozo). Vendar pa so ti neželeni učinki redki. Najpogosteje se pojavijo v prvem letu uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva.
- Če krvni strdek nastane v veni noge ali stopala, lahko povzroči globoko vensko trombozo.
- Če krvni strdek potuje iz noge in pride v pljuča, lahko povzroči pljučno embolijo.
- Zelo redko se strdki pojavijo v veni drugega organa, kot je oko (tromboza mrežnične vene).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Kdaj je tveganje za nastanek krvnega strdka v veni največje?
Tveganje za nastanek krvnega strdka v veni je največje v prvem letu prvega jemanja kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Tveganje je lahko večje tudi, če znova začnete jemati kombiniran hormonski kontraceptiv (isto ali kakšno drugo zdravilo) po presledku, ki je trajal 4 tedne ali več.

Po prvem letu se tveganje zmanjša, a je vedno malenkost večje, kot če ne bi uporabljali kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Ko prenehate jemati zdravilo IOA, se tveganje za nastanek krvnega strdka v nekaj tednih vrne na normalno raven.

Kakšno je tveganje za nastanek krvnega strdka?
Tveganje je odvisno od vašega naravnega tveganja za VTE in od vrste kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ki ga jemljete.

Na splošno je tveganje za nastanek krvnega strdka v nogi ali pljučih (globoka venska tromboza ali pljučna embolija) pri zdravilu IOA majhno.
- Med 10.000 ženskami, ki ne uporabljajo nobenega kombiniranega hormonskega kontraceptiva in niso noseče, se v enem letu krvni strdek pojavi pri približno 2 ženskah.
- Med 10.000 ženskami, ki uporabljajo kombiniran hormonski kontraceptiv, ki vsebuje levonorgestrel, noretisteron ali norgestimat, se v enem letu krvni strdek pojavi pri približno 5 do 7 ženskah.
- Ni še znano, kakšno je tveganje za nastanek krvnega strdka med uporabo zdravila IOA v primerjavi s tveganjem med uporabo kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ki vsebuje levonorgestrel.
- Tveganje za pojav krvnega strdka je odvisno od vaše osebne zdravstvene preteklosti (glejte "Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek krvnega strdka v veni" spodaj)

	Tveganje za nastanek krvnega strdka v enem letu
Ženske, ki **ne uporabljajo** kombiniranih hormonskih tablet in niso noseče	Približno 2 od 10.000 žensk
Ženske, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontracepcijske tablete z **levonorgestrelom, noretisteronom ali norgestimatom**	Približno 5 do 7 od 10.000 žensk
Ženske, ki uporabljajo zdravilo IOA	Še ni znano

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek krvnega strdka v veni
Tveganje za nastanek krvnega strdka je z zdravilom IOA majhno, vendar pa nekatera stanja to tveganje povečajo. Vaše tveganje je večje:
- če imate zelo prekomerno telesno maso (indeks telesne mase [ITM] več kot 30kg/m^2);
- če je imel kdo od bližjih družinskih članov krvni strdek v nogi, pljučih ali kakšnem drugem organu v mlajših letih (npr. pred približno 50. letom starosti). V takšnem primeru imate morda dedno motnjo strjevanja krvi;
- če potrebujete kirurški poseg ali če zaradi poškodbe ali bolezni dolgo časa niste na nogah ali če imate nogo v mavcu. Uporabo zdravila IOA je lahko treba prekiniti več tednov pred kirurškim posegom ali v času zmanjšane gibljivosti. Če morate prenehati jemati zdravilo IOA, zdravnika vprašajte, kdaj ga lahko znova začnete uporabljati.
- z višjo starostjo (zlasti nad 35 let);
- če ste rodili pred manj kot nekaj tedni.

Tveganje za nastanek krvnega strdka je toliko večje, kolikor več takih stanj imate.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Potovanje z letalom (> 4 ure) lahko začasno poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov, še zlasti, če imate še kakšne druge naštete dejavnike.
Pomembno je, da zdravniku poveste, če kaj od naštetega velja za vas, tudi če ste negotovi. Zdravnik bo morda presodil, da je treba uporabo zdravila IOA prekiniti.
Zdravniku morate povedati, če se kaj od naštetega med vašo uporabo zdravila IOA spremeni, na primer, če se kakšnemu bližnjemu sorodniku pojavi tromboza brez znanega razloga, ali če se močno zredite.

KRVNI STRDKI V ARTERIJI

Kaj se lahko zgodi, če nastane krvni strdek v arteriji?
Tako kot krvni strdek v veni, lahko tudi strdek v arteriji povzroči resne težave. Povzroči lahko npr. srčni infarkt ali možgansko kap.

Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek krvnega strdka v arteriji

Zavedati se je treba, da je tveganje za srčni infarkt ali možgansko kap zaradi uporabe zdravila IOA zelo majhno, a se lahko poveča:

- z naraščanjem starosti (nad približno 35 let);
- **če kadite.** Če uporabljate kombiniran hormonski kontraceptiv, kot je zdravilo IOA, je priporočljivo, da prenehate kaditi. Če kajenja ne morete opustiti in ste starejši od 35 let, vam bo zdravnik morda svetoval drugačno vrsto kontracepcije,
- če imate prekomerno telesno maso;
- če imate visok krvni tlak;
- če je imel vaš bližnji sorodnik srčni infarkt ali možgansko kap v mlajših letih (pred približno 50. letom starosti). V takšnem primeru imate morda tudi vi večje tveganje za srčni infarkt ali možgansko kap.
- če imate vi ali kdo od vaših bližnjih sorodnikov visoko koncentracijo maščob v krvi (holesterol ali trigliceride),
- če imate migrene, zlasti migrene z avro,
- če imate težave s srcem (okvaro srčnih zaklopk, motnjo srčnega ritma, ki jo imenujemo atrijska fibrilacija).
- če imate sladkorno bolezen.

Če imate več kot eno od teh stanj ali če je katero od njih posebej hudo, se lahko tveganje za nastanek krvnega strdka še bolj poveča.
Zdravniku morate povedati, če se kaj od naštetega med vašo uporabo zdravila IOA spremeni, na primer če začnete kaditi, če se kakšnemu bližnjemu sorodniku pojavi tromboza brez znanega razloga, ali če se močno zredite.

Rak
Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane kontracepcijske tablete, so nekoliko pogosteje ugotovili raka dojk, ni pa znano, ali je to dejansko posledica kombiniranih kontracepcijskih tablet. Možno je namreč, da pri ženskah, ki jemljejo kombinirane kontracepcijske tablete, tumorje pogosteje najdejo zato, ker jih zdravniki pogosteje pregledujejo. Po prenehanju jemanja kombiniranih kontracepcijskih tablet se povečano tveganje postopoma zmanjša.
Pomembno je, da si redno pregledujete dojke in če opazite kakršno koli bulico, se morate posvetovati z zdravnikom. Zdravniku morate povedati tudi, če ima kdo od vaših bližnjih sorodnikov raka dojk ali ga je imel kadar koli v preteklosti (glejte poglavje 2 "Kdaj morate biti posebej pozorni pri jemanju zdravila IOA").

V redkih primerih so pri uporabnicah kontracepcijskih tablet poročali o benignih (nerakavih) jetrnih tumorjih, v še redkejših primerih pa o malignih (rakavih) jetrnih tumorjih. Če imate nenavadne hude trebušne bolečine, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Okužba s humanim papiloma virusom (HPV) povzroča raka materničnega vratu. Zanj so poročali, da se pogosteje pojavlja pri ženskah, ki dlje časa jemljejo kontracepcijske tablete, ni pa znano, ali je ta ugotovitev posledica jemanja hormonskih kontraceptivov ali drugih dejavnikov, na primer razlik v spolnem vedenju.

Laboratorijske preiskave
Če imate kakršnokoli preiskavo krvi ali urina, povejte zdravniku, da uporabljate zdravilo IOA, saj bi lahko le-to vplivalo na izvide nekaterih preiskav.

Otroci in mladostniki
Podatki o učinkovitosti in varnosti pri mladostnicah do 18. leta starosti niso na voljo.

Druga zdravila in zdravilo IOA
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ali zeliščne pripravke.
Tudi vsem drugim zdravnikom ali zobozdravnikom, ki vam predpišejo kakršno koli drugo zdravilo (ter farmacevtu, ki vam ta zdravila izda v lekarni), morate povedati, da jemljete zdravilo IOA. Lahko vas bodo namreč opozorili, da morate v tem času uporabljati dodatne kontracepcijske metode (pregradno metodo) in vam povedali, kako dolgo.

- Obstajajo zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila IOA pri preprečevanju nosečnosti in lahko povzročajo nepričakovane krvavitve. Sem sodijo zdravila za zdravljenje:
  - epilepsije (npr. primidon, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, felbamat);
  - tuberkuloze (npr. rifampicin);
  - okužbe z virusom HIV (npr. ritonavir, nevirapin, nelfinavir, evafirenz);
  - drugih infekcijskih bolezni (npr. grizeofulvin)
  - zvišanega krvnega tlaka v pljučnem obtoku (bosentan).
- Tudi zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, lahko ovirajo pravilno delovanje zdravila IOA. Če želite med uporabo zdravila IOA jemati zeliščne pripravke s šentjanževko, se pred tem posvetujte z zdravnikom.
- Nekatera zdravila lahko povečajo koncentracijo zdravilnih učinkovin zdravila IOA v krvi. Učinkovitost kontracepcijske tablete je ohranjena, vendar morate zdravniku povedati, če jemljete antimikotike (protiglivična zdravila), ki vsebujejo ketokonazol.
- Tudi zdravilo IOA lahko moti delovanje drugih zdravil, npr. antiepileptika lamotrigina.

Nosečnost in dojenje
Zdravila IOA ne smejo uporabljati ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče. Če zanosite med jemanjem zdravila IOA, ga prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom.
Če želite prenehati z uporabo zdravila IOA, ker želite zanositi, glejte poglavje 3 "Če prenehate z jemanjem zdravila IOA".

Zdravilo IOA običajno ni priporočeno za uporabo med dojenjem. Če ga želite jemati tudi med dojenjem, se morate posvetovati z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Malo je verjetno, da bi zdravilo IOA kakor koli vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo IOA vsebuje laktozo
Zdravilo IOA vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

3. Kako uporabljati zdravilo IOA

Kdaj in kako jemati tablete
Pretisni omot zdravila IOA vsebuje 28 tablet: 24 belih tablet z zdravilnima učinkovinama (številke 1-24) in 4 rumene tablete brez zdravilnih učinkovin (številke 25-28).
Vsakič, ko začnete jemati tablete iz novega pretisnega omota zdravila IOA, vzemite belo aktivno tableto številka 1 iz levega zgornjega kota (glejte oznako "Začetek"). Izmed 7 nalepk z dnevnimi oznakami v sivem stolpcu vzemite tisto, ki se začne z vašim prvim dnevom. Če na primer začnete kontracepcijske tablete jemati v sredo, uporabite tisto nalepko z dnevnimi oznakami, ki se začne s "SRE". Prilepite jo na pretisni omot, tik nad vrsto belih aktivnih tablet, kjer piše "sem prilepite nalepko z dnevnimi oznakami". Tako boste lahko sproti preverjali, ali ste vzeli svojo dnevno tableto.
Vsak dan vzemite po eno tableto ob približno istem času, če je potrebno z nekaj vode.
Upoštevajte smer, ki jo kažejo puščice na pretisnem omotu, kar pomeni, da boste najprej jemali bele aktivne tablete in potem še rumene placebo tablete.
Začetek menstruacije bo v tistih 4 dneh, ko boste jemali rumene placebo tablete (tako imenovana odtegnitvena krvavitev). Običajno se menstruacija začne 2 do 3 dni po zaužitju zadnje bele aktivne tablete in bo lahko še trajala, ko boste začeli jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.
Tablete iz naslednjega pretisnega omota začnite jemati takoj po zadnji rumeni placebo tableti, tudi če se vam menstruacija še ni končala. To pomeni, da boste tablete iz novega pretisnega omota vedno začeli jemati na isti dan v tednu in da boste imeli menstruacijo vsak mesec približno iste dneve.
Upoštevajte, da nekatere uporabnice teh tablet nimajo menstruacije vsak mesec v času jemanja rumenih tablet in če ste zdravilo IOA jemali vsak dan v skladu s temi navodili, je zelo malo verjetno, da ste noseči (glejte tudi poglavje 3 "Če niste dobili ene ali več menstruacij").

Začetek jemanja tablet iz prvega pretisnega omota zdravila IOA

Če v preteklem mesecu niste uporabljali hormonskega kontraceptiva
Zdravilo IOA začnite jemati na prvi dan ciklusa (t.j. na prvi dan menstrualne krvavitve). Zdravilo IOA bo začelo delovati takoj in vam ne bo treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih sredstev.

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih kontracepcijskih tabletk, vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)
Z jemanjem zdravila IOA lahko začnete dan po tem, ko ste vzeli zadnjo tableto iz trenutnega pretisnega omota s tabletami (to pomeni, da ne boste imeli premora brez jemanja tablet). Če vaš trenutni pretisni omot s tabletami vsebuje tudi neaktivne tablete (placebo), lahko z jemanjem zdravila IOA začnete dan po tem, ko ste vzeli zadnjo **aktivno** tableto (če niste prepričani, katera tableta je to, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom). Z jemanjem zdravila lahko začnete tudi pozneje, vendar nikoli pozneje kot dan po premoru brez jemanja tablete pri jemanju trenutnih tablet (ali dan po zadnji neaktivni tableti pri jemanju trenutnih tablet). Če uporabljate vaginalni obroček ali transdermalni obliž, je najbolje, da z jemanjem zdravila IOA začnete tisti dan, ko odstranite obroček ali obliž. Z jemanjem zdravila lahko začnete najpozneje na dan, ko bi začeli uporabljati naslednji obroček ali obliž.
Če upoštevate ta navodila, vam ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih sredstev.

Prehod z jemanja izključno progestogenske tabletke (mini tabletke)
Mini tabletko lahko prenehate jemati kateri koli dan in začnete jemati zdravilo IOA naslednji dan. Če pa imate spolne odnose, morate prvih 7 dni jemanja zdravila IOA uporabljati tudi pregradno metodo kontracepcije.

Prehod s prejemanja izključno progestogenskih injekcij, uporabe vsadka (implantata) ali materničnega sistema (IUS) s hormoni
Zdravilo IOA začnite uporabljati, ko bi bila na vrsti naslednja injekcija ali na dan, ko vam odstranijo vsadek ali IUS. Če pa imate spolne odnose, morate prvih 7 dni jemanja zdravila IOA uporabljati tudi pregradno metodo kontracepcije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Po porodu
Z jemanjem zdravila IOA lahko začnete med 21. in 28. dnem po porodu. Če začnete z jemanjem po 28. dnevu, morate prvih 7 dni jemanja zdravila IOA uporabljati še pregradno metodo kontracepcije. Če ste po porodu imeli spolne odnose pred začetkom jemanja zdravila IOA, morate preveriti, ali ste noseči, oziroma počakati do naslednje menstruacije. Če želite začeti z jemanjem zdravila IOA po porodu in dojite, glejte tudi poglavje 2 "Nosečnost in dojenje".
Če niste prepričani, kdaj začeti, se posvetujte z zdravnikom.

Po spontanem ali umetnem splavu
Upoštevajte nasvet zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila IOA, kot bi smeli
Ni nobenih poročil o resnih škodljivih učinkih zaradi zaužitja prevelikega števila tablet zdravila IOA naenkrat. Če vzamete več tablet naenkrat, lahko občutite slabost (navzeo), bruhate ali imate nožnično krvavitev. Če ugotovite, da je otrok zaužil zdravilo IOA, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo IOA
Naslednji nasveti se nanašajo samo na primer, da ste pozabili vzeti **belo aktivno** tableto.
- Če z jemanjem tablete zamujate **manj kot 12 ur**, je zanesljivost kontracepcijskih tablet ohranjena. Vzemite tableto, kakor hitro se spomnite, naslednje tablete pa jemljite ob običajnem času.
- Če z jemanjem katere koli tablete zamujate **več kot 12 ur**, je zanesljivost kontracepcijskih tablet lahko zmanjšana. Več zaporednih tablet, ko ste pozabili, večje je tveganje, da bo kontracepcijska učinkovitost zdravila zmanjšana. Tveganje za zanositev je še posebej veliko, če ste pozabili vzeti **belo** aktivno tableto na začetku ali na koncu pretisnega omota. V tem primeru morate upoštevati spodnja pravila.

1. do 7. dan jemanja belih aktivnih tablet (glejte sliko in shemo)
Zadnjo pozabljeno belo aktivno tableto vzemite, kakor hitro se spomnite (tudi če to pomeni, da vzamete dve tableti ob istem času), naslednjo tableto pa vzemite ob običajnem času. Naslednjih 7 dni uporabljajte pregradno metodo.
Če ste imeli spolni odnos v tednu, preden ste pozabili vzeti tablete, obstaja možnost, da boste zanosili, zato se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.

8. do 17. dan jemanja belih aktivnih tablet (glejte sliko in shemo)
Zadnjo pozabljeno tableto vzemite, kakor hitro se spomnite (tudi če to pomeni, da vzamete dve tableti ob istem času), naslednje tablete pa jemljite ob običajnem času. Zaščita pred zanositvijo ni zmanjšana, zato dodatni ukrepi niso potrebni. Če pa ste izpustili več kot 1 tableto, morate 7 dni uporabljati dodatna kontracepcijska sredstva.

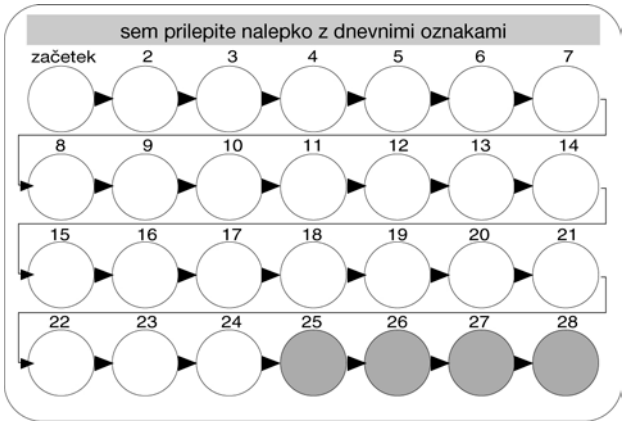
18. do 24. dan jemanja belih aktivnih tablet (glejte sliko in shemo)
Če pozabite vzeti bele aktivne tablete blizu časa jemanja rumenih placebo tablet, je možnost zanositve še posebej velika. To povečano tveganje lahko preprečite s prilagoditvijo sheme jemanja zdravila.
Imate dve možnosti:
1. možnost:
Vzemite zadnjo pozabljeno belo aktivno tableto, kakor hitro se spomnite (tudi če to pomeni, da boste vzeli dve tableti ob istem času), naslednje tablete pa jemljite ob običajnem času. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota začnite takoj, ko boste dokončali jemanje belih aktivnih tablet iz trenutnega pretisnega omota, torej izpustite jemanje rumenih placebo tablet. Morda ne boste dobili menstruacije, dokler ne boste začeli jemati rumenih placebo tablet ob koncu drugega pretisnega omota, vendar boste lahko imeli krvave madeže (kapljice ali lise krvi) ali vmesne krvavitve med jemanjem belih aktivnih tablet.
2. možnost:
Takoj prenehajte z jemanjem belih aktivnih tablet in začnite z jemanjem rumenih placebo tablet. Ko zaključite z jemanjem placebo tablet, začnite z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

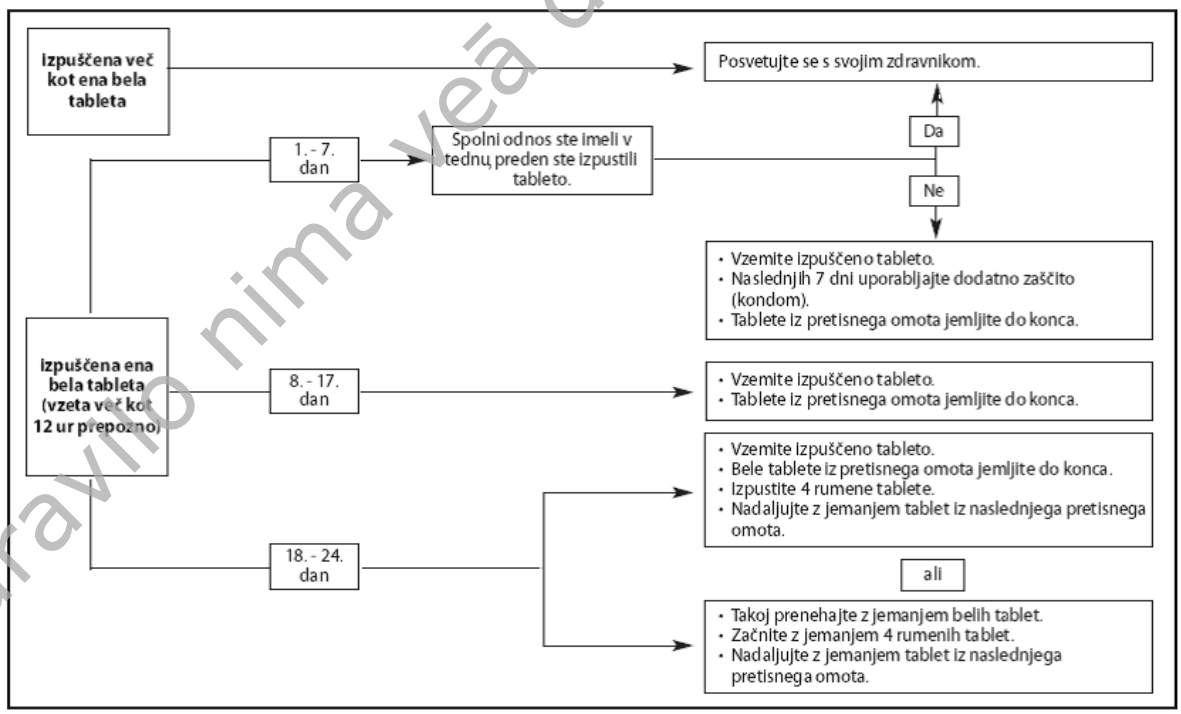
Če se ne morete spomniti, koliko belih aktivnih tablet ste pozabili vzeti, izberite 1. možnost, naslednjih 7 dni uporabljajte pregradno metodo kontracepcije in se posvetujte z zdravnikom.
Če ste pozabili vzeti bele aktivne tablete iz pretisnega omota in ne dobite pričakovane menstruacije med jemanjem rumenih placebo tablet iz istega pretisnega omota, ste morda noseči. Posvetujte se z zdravnikom, preden nadaljujete z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Pozabili ste vzeti placebo tablete
Zadnje 4 rumene tablete v četrti vrsti so placebo tablete, ki ne vsebujejo zdravilnih učinkovin. Tudi če ste pozabili vzeti eno od teh tablet, je zanesljivost zdravila IOA ohranjena. Rumene placebo tablete, ki ste jih pozabili vzeti, vrzite stran in nadaljujte z jemanjem naslednjih tablet ob običajnem času.

Slika



Shema: Če ste zamudili z jemanjem belih tablet več kot 12 ur



Če bruhate ali imate hudo drisko
Če ste 3-4 ure po zaužitju bele aktivne tablete bruhali ali imeli hudo drisko, se zdravilni učinkovini iz tablete IOA morda nista popolnoma absorbirali. To je podobno, kot če bi pozabili vzeti belo aktivno tableto. Po bruhanju ali driski, morate čim prej vzeti še eno belo aktivno tableto iz rezervnega

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

pretisnega omota. Če je le mogoče, jo vzemite *v 12 urah* po tem, kot je običajno. Če to ni mogoče ali je 12 ur že minilo, morate slediti navodilom v poglavju "Če ste pozabili vzeti zdravilo IOA". Če imate hudo drisko, se, prosimo, posvetujte z zdravnikom.
Rumene tablete so placebo tablete, ki ne vsebujejo zdravilnih učinkovin. Če bruhate ali imate hudo drisko v času 3-4 ur po zaužitju rumene tablete, se zanesljivost zdravila IOA ne spremeni.

Če želite preložiti menstruacijo
Menstruacijo si lahko preložite tako, da ne jemljete rumenih placebo tablet in nadaljujete naravnost z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota zdravila IOA. Med uporabo tablet iz drugega pretisnega omota boste lahko imeli blago ali menstruaciji podobno krvavitev. Ko želite dobiti menstruacijo med jemanjem drugega pretisnega omota, prenehajte z jemanjem belih aktivnih tablet in začnite jemati rumene placebo tablete. Ko ste porabili 4 rumene placebo tablete iz drugega pretisnega omota, začnite z jemanjem tablet iz naslednjega (tretjega) pretisnega omota.

Če želite spremeniti datum začetka menstruacije
Če tablete jemljete v skladu z navodili, se vam bo menstruacija začela v dneh jemanja placebo tablet. Če morate ta dan premakniti, zmanjšajte število dni jemanja placebo tablet – ko boste jemali rumene placebo tablete – (nikoli pa ga ne smete povečati – 4 je največje število teh dni). Na primer, če začnete jemati placebo tablete na petek in želite ta dan prestaviti na torek (3 dni prej), morate začeti z jemanjem novega pretisnega omota 3 dni prej kot običajno. Morda ne boste imeli nobene krvavitve v skrajšanem času jemanja rumenih placebo tablet. Med jemanjem naslednjega pretisnega omota boste lahko imeli nekaj krvavih madežev (kapljic ali lis krvi) oziroma boste imeli vmesne krvavitve med jemanjem belih aktivnih tablet.
Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate nepričakovano krvavitev
Pri vseh kombiniranih kontracepcijskih tabletah imate lahko v prvih nekaj mesecih neredne krvavitve iz nožnice (krvave madeže ali vmesne krvavitve) med posameznimi menstruacijami. Lahko bo potrebna uporaba higienskih vložkov, vendar nadaljujte z jemanjem tablet kot običajno. Neredne krvavitve iz nožnice običajno prenehajo, ko se telo navadi na jemanje tablet (običajno po približno 3 mesecih). Če krvavitev ne preneha, če postane močnejša ali se ponovi, to povejte zdravniku.

Če niste dobili ene ali več menstruacij
Klinična preskušanja z zdravilom IOA so pokazala, da vam lahko občasno izostane redna mesečna menstruacija po 24. dnevu.

- Če ste vse tablete vzeli pravilno in niste vmes bruhali ali imeli hude driske oziroma niste jemali drugih zdravil, potem je zelo malo verjetno, da ste noseči. Nadaljujte z jemanjem zdravila IOA kot običajno. Glejte tudi poglavje 3 "Če bruhate ali imate hudo drisko" ali poglavje 2 " Druga zdravila in zdravilo IOA".
- Če vseh tablet **niste** vzeli pravilno ali če dvakrat zapored niste imeli pričakovane menstruacije, ste lahko noseči. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom in ne začnite z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila IOA, dokler vam zdravnik ne potrdi, da niste noseči.

Če prenehate z jemanjem zdravila IOA
Zdravilo IOA lahko prenehate jemati kadarkoli. Če ne želite zanositi, najprej vprašajte zdravnika o drugih metodah kontracepcije.
Če prenehate jemati zdravilo IOA, ker želite zanositi, priporočamo, da počakate do prve naravne menstruacije in šele potem skušate zanositi. Tako boste namreč lažje izračunali rok poroda.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo IOA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Če pri vas pojavi kateri koli neželen učinek, zlasti, če je resen ali trdovraten, ali če opazite kakršno koli spremembo svojega zdravstvenega stanja, za katero menite, da bi lahko bila posledica jemanja zdravila IOA, se posvetujte z zdravnikom.

Povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah (venska trombembolija (VTE)) ali krvnih strdkov v arterijah (arterijska trombembolija (ATE)) je prisotno pri vseh ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive. Za podrobnejše informacije o različnih tveganjih jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IOA".

Naslednje neželene učinke so povezali z uporabo zdravila IOA:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 uporabnic):
- akne
- spremembe menstruacije (npr. odsotnost ali nerednost)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 uporabnic):
- zmanjšano zanimanje za spolnost, depresija oz. depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja
- glavobol ali migrena
- siljenje na bruhanje (navzea)
- močne menstruacije, bolečine v dojkah, bolečine v medenici
- pridobivanje telesne mase

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 uporabnic):
- povečan tek, zadrževanje tekočine v telesu (edem)
- navali vročine
- otekanje trebuha
- povečano potenje, izpadanje las, srbenje, suha koža, mastna koža
- občutek teže v udih
- redne, a šibke menstruacije, povečanje dojk, bulice v dojkah, nastajanje mleka kljub temu, da ženska ni noseča, predmenstrualni sindrom, bolečine med spolnim odnosom, suhost nožnice ali zunanjega spolovila (vulve), krči maternice
- razdražljivost
- povečane vrednosti jetrnih encimov

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 uporabnic):
- škodljivi krvni strdki v veni ali arteriji, na primer:
  - v nogi ali stopalu (globoka venska tromboza)
  - v pljučih (pljučna embolija)
  - srčni infarkt
  - možganska kap
  - "mala možganska kap" ali prehodni, možganski kapi podobni simptomi, znani kot prehodni ishemični napad (TIA – tranzitorna ishemična ataka).
  - krvni strdki v jetrih, želodcu/črevesju, ledvicah ali očeh.

Verjetnost za nastanek krvnega strdka je lahko večja, če imate še kakšno drugo stanje, ki poveča tveganje (za več informacij o stanjih, ki povečajo tveganje za krvne strdke, in o simptomih krvnih strdkov glejte poglavje 2).
- zmanjšan tek
- povečano zanimanje za spolnost
- motnje pozornosti
- suho oko, neprenašanje kontaktnih leč
- suha usta
- rumeno rjave pigmentne lise, večinoma na obrazu, čezmerna poraščenost

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- neprijeten vonj nožnice, neprijeten občutek v nožnici ali zunanjem spolovilu (vulvi)
- lakota
- bolezen žolčnika

Pri uporabnicah zdravila IOA so poročali o alergijskih (preobčutljivostnih) reakcijah, vendar pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Dodatne informacije o možnih neželenih učinkih, ki se kažejo v spremembah menstruacijskega ciklusa (npr. odsotnost menstruacije ali neredne menstruacije) med jemanjem zdravila IOA so podane v poglavju 3 "Kdaj in kako jemati tablete", "Če imate nepričakovano krvavitev" in "Če niste dobili ene ali več menstruacij").

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IOA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP ali Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Kombinirane kontracepcijske tablete (vključno s tabletami IOA), ki jih ne uporabljate več, ne smete odvreči v odpadne vode ali v sistem javne kanalizacije. Hormonsko aktivne učinkovine v tableti imajo lahko škodljiv učinek, če pridejo v okoljske vode. Tablete je treba vrniti v lekarno ali jih odstraniti na kak drug varen način v skladu z lokalnimi zahtevami. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IOA
- Zdravilni učinkovini sta:
  v belih aktivnih filmsko obloženih tabletah: Ena tableta vsebuje 2,5 mg nomegestrolacetata in 1,5 mg estradiola v obliki hemihidrata.
  v rumenih placebo filmsko obloženih tabletah: Te tablete ne vsebujejo zdravilnih učinkovin.
- Pomožne snovi so:
  Jedro tablete (bele aktivne filmsko obložene tablete in rumene placebo filmsko obložene tablete):
  laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo IOA vsebuje laktozo"), mikrokristalna celuloza (E460), krospovidon (E1201), smukec (E553b), magnezijev stearat (E572) in brezvodni koloidni silikagel
  Obloga tablete (bele aktivne filmsko obložene tablete):
  polivinil alkohol (E1203), titanov dioksid (E 171), makrogol 3350 in smukec (E553b)
  Obloga tablete (rumene placebo filmsko obložene tablete):
  polivinil alkohol (E1203), titanov dioksid (E 171), makrogol 3350, smukec (E553b), rumeni železov oksid (E 172) in črni železov oksid (E 172)

Izgled zdravila IOA in vsebina pakiranja
Aktivne filmsko obložene tablete so bele in okrogle ter imajo oznako "ne" na obeh straneh.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Placebo filmsko obložene tablete so rumene in okrogle ter imajo oznako "p" na obeh straneh.
Zdravilo IOA je na voljo v 1 ali 3 pretisnih omotih po 28 filmsko obloženih tablet (24 belih aktivnih filmsko obloženih tablet in 4 rumene placebo filmsko obložene tablete), pakiranih v kartonske škatle.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

Izdelovalec
Organon (Ireland) Limited
Drynam Road
Swords
Co. Dublin
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465808
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet