

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Adexa 0,03 mg + 0,15 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 54,72 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Adexa 0,03 mg + 0,15 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 6,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Potrebno je uzeti u obzir pojedinačne sadašnje rizične faktore žena, posebno one vezane za vensku tromboemboliju (VTE) prilikom donošenja odluke o propisivanju lijeka Adexa. Rizik od venske tromboembolije (VTE) s Adexom je također potrebno usporediti s rizikom drugih kombiniranih hormonalnih kontraceptiva (KHK) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme, ako je potrebno s malo tekućine, prema redosljedu prikazanom na blister pakiranju. Dnevno se uzima po jedna tableta u neprekinutom nizu od dvadeset i jednog dana. Svako sljedeće pakiranje počinje se uzimati nakon sedmodnevnog razdoblja bez uzimanja tableta tijekom kojeg se obično javlja krvarenje. Ono obično počinje dva do tri dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora prestati prije početka uzimanja sljedećeg pakiranja.

##### Kako započeti uzimati lijek Adexa

*Nije bilo prethodne uporabe hormonskih kontraceptiva (u proteklom mjesecu)*

S uzimanjem tableta mora se početi prvog dana ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvi dan menstrualnog krvarenja). Ako se s tablete počnu uzimati između drugog i petog dana, dodatne metode kontracepcije se preporučuju tijekom prvih 7 dana prvog ciklusa tableta.

*Prelazak s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten, transdermalni flaster)*

S primjenom lijeka Adexa je potrebno započeti po mogućnosti dan nakon posljednje aktivne tablete prethodnog kombiniranog oralnog kontraceptiva (ili nakon uklanjanja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera), ali najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja bez tableta (bez vaginalnog

prstena ili bez transdermalnog flastera) ili dan nakon uzimanja zadnje placebo tablete prethodnog kombiniranog oralnog kontraceptiva.

*Prelazak s kontraceptiva koji sadrže samo progestagen (tableta koja sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili intrauterinog sustava oslobađanja progestagena (IUS)*

U slučaju prethodne primjene minipilule, prelazak se može obaviti bilo koji dan (prelazak s implantata ili intrauterinog sustava mora se obaviti na dan uklanjanja, a s injekcije u vrijeme za sljedeću injekciju. U svim slučajevima neophodne su dodatne metode kontracepcije tijekom prvih sedam dana primjene tableta.

*Nakon pobačaja u prvom tromjesečju*

S primjenom tableta se može početi odmah. U tom slučaju nisu potrebne dodatne metode kontracepcije.

*Nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju*

Za žene koje doje, vidjeti dio 4.6.

S uzimanjem tableta je potrebno započeti od 21. do 28. dana nakon porođaja ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako se započne kasnije, ženi treba savjetovati dodatnu mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Međutim, ako je već došlo do spolnog odnosa, potrebno je isključiti trudnoću prije početka uzimanja Adexa tableta ili pričekati prvu mjesečnicu.

Kako postupiti u slučaju ako je tableta propuštena

Adexa sadrži nisku dozu oba hormona i zbog toga je, ako se propusti uzimanje tablete, prag kontracepcijske djelotvornosti malen.

Ako se propuštena tableta uzme unutar **12 sati** nakon uobičajenog vremena uzimanja tablete, kontracepcijska djelotvornost neće oslabiti. U tom slučaju, propuštena tableta se mora uzeti odmah. Sljedeće tablete treba uzimati u uobičajeno vrijeme.

Ako se vrijeme za uzimanje tablete prekorači **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena.

U slučaju propuštene tablete, vrijede dva opća pravila:

1. Primjena tableta se ne smije prekinuti duže od 7 dana.
2. Za postizanje primjerene supresije sustava hipotalamus-hipofiza-ovarij, neophodna je neprekinuta primjena tableta u trajanju od najmanje 7 dana.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi mogu se dati sljedeći savjeti:

*Prvi tjedan*

Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu odmah čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga sljedeće tablete nastavlja uzimati u uobičajeno vrijeme. Međutim u sljedećih 7 dana potrebno je primijeniti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije, kao što je kondom. Ako je u posljednjih 7 dana došlo do spolnog odnosa, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće. Što je više propuštenih tableta u danima bližim uobičajenom intervalu bez uzimanja tableta, veći je rizik od trudnoće.

*Drugi tjedan*

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da su tablete pravilno uzimane tijekom 7 dana prije prve propuštene tablete, nema potrebe za primjenom dodatnih metoda kontracepcije. Međutim ako to nije slučaj ili je korisnica propustila uzeti više od jedne tablete, potrebno joj je savjetovati primjenu dodatnih metoda kontracepcije tijekom 7 dana.

*Treći tjedan*

S obzirom na predstojeći sedmodnevni interval bez uzimanja tableta, više se ne može osigurati potpuna kontracepcijska zaštita. Međutim, smanjenje kontracepcijskog učinka se još uvijek može spriječiti prilagodbom rasporeda uzimanja tableta. Ukoliko se korisnica pridržava jednog od sljedećih dvaju postupaka, nema potrebe za dodatnim metodama kontracepcije, uz uvjet da su tablete pravilno uzimane tijekom 7 dana prije prve propuštene tablete. Međutim, ako to nije slučaj, korisnica treba postupiti kako je opisano u točki 1 i također primjenjivati dodatne metode kontracepcije u sljedećih 7 dana.

1. Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Preostale tablete je nakon toga potrebno uzimati u uobičajeno vrijeme. Sljedeće blister pakiranje je nužno započeti čim se trenutno pakiranje dovrši, tj. ne smije biti pauze između uzimanja dva pakiranja. Malo je vjerojatno da će korisnica imati prijelomno krvarenje prije nego završi s uzimanjem drugog blister pakiranja, međutim, točkasto ili probojno krvarenje se može javiti za vrijeme uzimanja tableta.
2. Korisnici također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz blister pakiranja koje upravo koristi. Tada treba uslijediti razdoblje od sedam dana bez uzimanja tableta (uključujući i dane kada se propustilo uzeti tablete) te nakon toga je potrebno nastaviti sa sljedećim pakiranjem.

Ako je korisnica propustila uzeti više od jedne tablete, a tijekom prvog normalnog razdoblja bez uzimanja tableta nije došlo do prijelomnog krvarenja, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće.

#### Što učiniti u slučaju probavnih poremećaja

U slučaju teških probavnih poremećaja, može doći do nepotpune apsorpcije djelatnih tvari te je potrebno primijeniti dodatne metode kontracepcije.

Ako se povraćanje ili jaki proljev pojavi unutar 3-4 sata nakon primjene tablete, potrebno je primijeniti iste upute za postupanje kao u slučaju propuštenih tableta. Ako korisnica ne želi mijenjati svoj redoviti raspored uzimanja tableta, treba uzeti dodatnu nadomjesnu tabletu iz drugog blister pakiranja.

#### Odgadanje menstrualnog krvarenja i promjena dana početka pojave menstrualnog krvarenja

Da bi se odgodila menstruacija, nakon završetka primjene jednog blister pakiranja lijeka Adexa korisnica treba odmah započeti s primjenom sljedećeg blister pakiranja, bez intervala u kojem se tablete ne uzimaju. Menstruacija se može odgoditi tako dugo koliko korisnica želi, ali najkasnije do kraja primjene drugog blister pakiranja. Tijekom ovog vremena, može doći do pojave točkastog ili probojnog krvarenja. Nakon uobičajenog sedmodnevnog intervala bez uzimanja tableta, može se nastaviti s redovitim uzimanjem lijeka Adexa.

Kako bi se promijenio dan početka menstruacije na neki drugi dan u tjednu, korisnici se može savjetovati skraćivanje predstojećeg intervala bez uzimanja tableta za željeni broj dana. Što je kraći interval bez uzimanja tableta, veći je rizik izostanka prijelomnog krvarenja i pojave točkastog ili probojnog krvarenja tijekom primjene sljedećeg blister pakiranja (kao i kod odgađanja menstruacije).

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Kombinirani oralni kontraceptivi (KOK) ne smiju se primjenjivati u slučaju postojanja bilo kojeg od niže navedenih stanja. Ukoliko tijekom primjene KOK nastane bilo koje od navedenih stanja po prvi puta, primjena ovog lijeka se mora odmah prekinuti.

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Prisutnost venske tromboembolije ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija - postojeća venska tromboembolija (na antikoagulantnoj terapiji) ili potvrđena venska tromboembolija (VTE) u anamnezi (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C ili nedostatak proteina S
  - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja faktora rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prisutnost arterijske tromboembolije ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija (ATE), arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka [TIA])
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant)
  - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja faktora rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
    - teška hipertenzija
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška dislipoproteinemija
- teška bolest jetre, postojeća ili u anamnezi, sve dok vrijednosti testova funkcije jetre ne budu unutar granica normale
- tumori jetre (benigni ili maligni), bilo postojeći ili u anamnezi
- dijagnosticirani ili suspekti maligni tumori ovisni o spolnim hormonima (npr. spolnih organa ili dojki)
- vaginalno krvarenje nedijagnosticiranog uzroka
- amenoreja nedijagnosticiranog uzroka

Lijek Adexa kontraindiciran je za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

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

##### Upozorenja

Ako je prisutno bilo koje od niže navedenih stanja ili faktora rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Adexa.

U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prve pojave bilo kojega od navedenih stanja ili faktora rizika, korisnicu treba savjetovati da se javi svom liječniku koji će tada odlučiti treba li prekinuti primjenu lijeka Adexa.

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

Primjena bilo kojeg kombiniranog oralnog kontraceptiva (KOK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kada se ne primjenjuje. **Odluku o primjeni lijeka Adexa treba donijeti samo nakon razgovora s korisnicom kako bi se potvrdilo da razumije slijedeće:**

- **koliki je rizik od VTE uz primjenu lijeka Adexa**
- **kako njezini trenutno prisutni faktori rizika utječu na taj rizik**
- **da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene lijeka**

**Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kada se KOK-ovi ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

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

Od 10 000 žena koje uzimaju KOK koji sadrži levonorgestrel, njih približno 61 razvit će VTE u godinu dana.

Broj slučajeva VTE u godinu dana uz nisku dozu KOK-a manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postporođajnog razdoblja.

VTE ima fatalni ishod u 1-2% slučajeva.

U korisnica koje su uzimale KOK vrlo rijetko je prijavljena tromboza u drugim krvnim žilama, npr. u venama i arterijama jetre, mezenterija, bubrega, mozga ili retine.

### **Faktori rizika za VTE**

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

Adexa je kontraindicirana u žena s većim brojem faktora rizika zbog kojih imaju visoki rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je veće povećanje rizika od zbroja pojedinačnih faktora – u tom je slučaju potrebno razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ukoliko se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati KOK (vidjeti dio 4.3.).

**Tablica: Faktori rizika za VTE**

<b>Faktori rizika</b>	<b>Napomena</b>
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.  Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi faktori rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu tablete (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ukoliko primjena lijeka Adexa nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primjenu antitrombotskog liječenja.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti faktor rizika za VTE, osobito u žena s drugim faktorima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50.godine života).	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije odluke o primjeni KOK-a.

Druga medicinska stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.

Nema jedinstvenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze

Potrebno je uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o „Trudnoći i dojenju“ vidjeti dio 4.6).

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

U slučaju pojave simptoma, korisnice je potrebno savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju KOK.

U slučaju duboke venske tromboze (DVT) mogu se javiti sljedeći simptomi:

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

U slučaju plućne embolije (PE) mogu se javiti sljedeći simptomi:

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

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

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati iznenadnu bol ili oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida do potpunog gubitka vida. U nekim slučajevima, gubitak vida može nastupiti gotovo trenutačno.

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

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

### **Faktori rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KOK-a povećan je u žena s faktorima rizika (vidjeti tablicu). Adexa je kontraindicirana u žena koje imaju jedan ozbiljan ili više faktora rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih faktora. U tom slučaju potrebno je razmotriti njezin ukupan rizik. Ukoliko se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati KOK (vidjeti dio 4.3).

### **Tablica: Faktori rizika za ATE**

<b>Faktori rizika</b>	<b>Napomena</b>
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine



Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu oralnu kontracepciju (KOK). Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno u žena s dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine života)	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije odluke o primjeni KOK-a.
Migrena	Povećanje učestalosti ili jačine migrene tijekom primjene KOK-a (koja može biti preteča cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog za trenutni prekid primjene.
Druga medicinska stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atriya, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematodes.

### **Simptomi ATE**

U slučaju pojave simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju KOK.

*U slučaju cerebrovaskularnog incidenta mogu se javiti sljedeći simptomi:*

- iznenađan osjećaj utrnulosti ili slabosti lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenađne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenađna smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenađna jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- iznenađne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

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

*U slučaju infarkta miokarda (IM) mogu se javiti sljedeći simptomi:*

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

### *Tumori*

Neka epidemiološka ispitivanja zabilježila su povećani rizik od karcinoma vrata maternice tijekom dugotrajne primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK-ova). Međutim i dalje postoji neslaganje u kojoj se mjeri ti nalazi mogu pripisati učincima seksualnog ponašanja i drugim faktorima poput humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji malo povećan relativni rizik (RR=1,24) od razvoja karcinoma dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive. Taj se povećani relativan rizik postupno povlači tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od četrdeset godina, veći broj dijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke u trenutnih i

donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva nizak je u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta ispitivanja ne daju dokaze o uzročno-posljedičnim vezama.

Zabilježeno povećanje rizika može biti povezano s ranije postavljenom dijagnozom karcinoma dojke u korisnica koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (KOK), biološkim učincima kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK) ili kombinacijom navedenog. Karcinomi dijagnosticirani u korisnica koje su uzimale KOK pojavljuju se u klinički ranijem stadiju nego u korisnica koje nikada nisu uzimale KOK.

Benigni tumori jetre rijetko su zabilježeni u korisnica koje uzimaju KOK, a maligni tumori jetre još rjeđe. Ti su tumori u izoliranim slučajevima doveli do intraabdominalnih krvarenja opasnih po život. Ako se javi ozbiljna smetnja u gornjem abdomenu, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja u korisnica koje uzimaju KOK, potrebno je u diferencijalnoj dijagnozi isključiti tumor jetre.

### ***Druga stanja***

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

Iako je blago povišenje krvnog tlaka prijavljeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, klinički značajna povišenja krvnog tlaka su rijetka. Samo je u ovim rijetkim slučajevima opravdano odmah prekinuti uzimanje KOK-a. Do danas nije utvrđena sustavna povezanost između primjene KOK-a i kliničke hipertenzije. Ako tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva kod žena s prethodno postojećom hipertenzijom, kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajan porast krvnog tlaka ne reagira odgovarajuće na antihipertenzivnu terapiju, primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva treba prekinuti. Ako se smatra prikladnim, može se nastaviti s uzimanjem KOK-a ako se antihipertenzivnom terapijom postignu normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Za sljedeća je stanja zabilježeno da se javljaju ili pogoršavaju i u trudnoći i tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK), no dokazi povezanosti s KOK-om nisu dostatni za donošenje zaključka: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha zbog otoskleroze, depresivno raspoloženje.

Exogeni estrogenu mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne normaliziraju. Ponovna pojava žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, stanja koja su se prethodno javila tijekom trudnoće ili tijekom prethodne primjene spolnih steroida, zahtijevaju prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi mijenjanja terapijskog rasporeda u žena sa šećernom bolesti koje koriste nisko dozirane kombinirane oralne kontraceptive (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa šećernom bolesti treba pomno nadzirati, osobito na početku uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa zabilježeno je tijekom primjene KOK-a.

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



Kloazma se može javiti povremeno, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom zračenju tijekom uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

#### Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Adexa potrebno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Adexa u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

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

Korisnice treba savjetovati da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

#### Neppravilno krvarenje

Neppravilna krvarenja (točkasto ili probojno krvarenje) se može javiti tijekom primjene svih KOK-ova, osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Procjena bilo kojeg nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od približno tri ciklusa. Krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje) je prijavljeno u više od 50% korisnica oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/levonorgestrel tijekom prvih 6 ciklusa.

Ako nepravilnosti u krvarenju potraju ili se pojave nakon prethodno urednih ciklusa, treba razmotriti nehormonske uzroke te je indicirano provesti i odgovarajuće dijagnostičke mjere radi isključivanja maligniteta ili trudnoće. One mogu uključivati kiretažu.

Postoji mogućnost da pojedine korisnice neće imati prijelomno krvarenje u razdoblju bez uzimanja tableta. Ako je kombinirani oralni kontraceptiv (KOK) uziman sukladno uputama opisanim u dijelu 4.2, mala je vjerojatnost za trudnoću. Međutim, ako kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimani sukladno tim uputama prije prvog izostanka prijelomnog krvarenja ili ako se nisu pojavila dva prijelomna krvarenja, prije nastavka primjene KOK-a potrebno je isključiti trudnoću.

#### Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### Smanjena djelotvornost

Djelotvornost kombiniranih oralnih kontraceptiva može biti smanjena u slučaju propuštenih tableta, povraćanja ili proljeva, ili istodobne primjene drugih lijekova.

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

Napomena: Radi uočavanja potencijalnih interakcija s lijekom Adexa, neophodno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za svaki propisani lijek u istodobnoj primjeni.

#### Utjecaj drugih lijekova na lijek Adexa

Interakcije se mogu pojaviti između lijekova koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i dovesti do probojnog krvarenja i/ili kontracepcijskog neuspjeha.

Indukcija enzima se može javiti već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima većinom nastupa unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka terapije indukcija enzime se može nastaviti oko 4 tjedna.

Žene koje se liječe bilo kojim od tih lijekova trebaju privremeno primjenjivati dodatnu mehaničku metodu kontracepcije uz kombinirane oralne kontraceptive ili izabrati drugu metodu kontracepcije. Mehanička metoda kontracepcije se mora primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnom terapijom, te 28 dana nakon prestanka liječenja. Ako primjena lijekova s tim tvarima prelazi vrijeme u kojem je uzeta posljednja tableta iz blister pakiranja KOK-a, tablete iz sljedećeg blister pakiranja treba započeti odmah, bez uobičajenog intervala s neuzimanjem tableta.

#### *Dugotrajna terapija*

U žena na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji induciraju enzime preporuča se druga pouzdana nehormonska metoda kontracepcije.

*Smanjena apsorpcija:* lijekovi koji povećavaju motilitet gastrointestinalnog sustava, npr. metoklopramid koji može smanjiti apsorpciju hormona.

*Tvari koje povećavaju klirens KOK-a (smanjena djelotvornost KOK-a indukcijom enzima), npr:*

Fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, HIV lijekovi ritonavir, nevirapin i efavirenz te moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, grizeofulvin. Proizvodi koji sadrže gospinu travu (St John's wort/*Hypericum perforatum*) ne bi se smjeli uzimati istodobno sa Adexa tabletama jer mogu smanjiti djelotvornost kontracepcije Adexe. Prijavljena su probojna krvarenja i neplanirana trudnoća. Učinak indukcije enzima može trajati još 2 tjedna nakon završetka liječenja gospinom travom.

*Tvari s varijabilnim učincima na klirens KOK-a, npr:*

Kada se primjenjuju zajedno s KOK-ovima, mnoge kombinacije inhibitora proteaze HIV-a i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze uključujući kombinacije s HCV inhibitorima mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestagena u plazmi. U nekim slučajevima ove interakcije mogu biti klinički značajne.

Treba pregledati informacije o HIV/HCV lijekovima da se identificiraju potencijalne interakcije i eventualne preporuke. U slučaju dvojbe dodatna barijerna kontracepcija bi se trebala koristiti kod žena na terapiji ovim lijekovima.

*Tvari koje povećavaju koncentracije aktivnih tvari KOK-a (inhibitori enzima):*

Jaki i srednje jaki inhibitori CYP3A4 kao što su azolni antimikotici (npr: itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, ertitromicin), diltiazem i sok od grejpa mogu povećati koncentracije estrogena i/ili progestagena u plazmi ili oboje.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg/dan povisuju koncentraciju etinilestradiola u plazmi za 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istodobno s kombiniranim hormonskim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

#### Učinci kombiniranih oralnih kontraceptiva (KOK) na druge lijekove

Troleandomicin može povećati rizik intrahepatičke kolestaze tijekom istodobne primjene s kombiniranim oralnim kontraceptivima.

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih drugih lijekova. Povećane koncentracije ciklosporina u plazmi su primijećene pri istodobnoj primjeni s oralnim kontraceptivima. Kombinirani oralni kontraceptivi mogu inducirati metabolizam lamotrigina i time rezultirati razinama lamotrigina u plazmi ispod terapijskih granica.

*In vitro*, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor vezan uz mehanizam enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. U kliničkim ispitivanjima primjena hormonskih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol nije dovela do povećanja ili je dovela do malog povećanja koncentracije supstrata enzima CYP3A4 u plazmi (npr. midazolam), dok se koncentracije supstrata enzima CYP1A2 u plazmi mogu povisiti malo (npr. teofilin) ili umjereno (npr. melatonin i tizanidin).

#### Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Adexa moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Adexa se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

#### Drugi oblici interakcija

##### *Laboratorijski testovi*

Primjena oralnih kontraceptiva može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitne žlijezde, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, te razine transportnih proteina u plazmi (npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije), parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Međutim, promjene uglavnom ostaju unutar referentnih laboratorijskih vrijednosti.

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

### Trudnoća

Adexa nije indicirana tijekom trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće tijekom uzimanja lijeka Adexa, lijek treba odmah prestati uzimati.

Međutim, opsežna epidemiološka istraživanja nisu pokazala povećan rizik od kongenitalnih abnormalnosti u djece žena koje su primjenjivale KOK prije trudnoće, niti od teratogenih učinaka u slučaju nehotične primjene KOK tijekom rane trudnoće.

### Dojenje

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količine mlijeka te promjene sastav mlijeka. Zbog toga se primjena KOK-a ne preporučuje sve dok žena u potpunosti ne prestane s dojenjem. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti mlijekom. Te količine mogu utjecati na dijete.

Povećan rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Adexa nakon intervala bez primjene lijeka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

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

## **4.8 Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol/levonorgestrel su glavobolja, točkasto i krvarenje između ciklusa ili intermenstrualno krvarenje.

Dodatne nuspojave prijavljene u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva koje sadrže etinilestradiol/levonorgestrel kao što je Adexa su\*:

Organski sustav	Često ( $\geq 1/100$ i < $1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i < $1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10000$ i < $1/1000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	Pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema.
Poremećaji metabolizma i prehrane		zadržavanje tekućine		
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženja, promjene raspoloženja	smanjen libido	povećan libido	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena		
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća	
Krvožilni poremećaji			venska tromboembolija (VTE), arterijska tromboembolija (ATE)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija,	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u dojkama, osjetljivost dojki	oticanje dojki	vaginalni iscjedak, iscjedak iz dojki	
Pretrage	povećanje težine		smanjenje težine	

\*Naveden je najprikladniji termin (verzija 7.0) MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) koji opisuje određenu nuspojavu. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, ali također ih valja uzeti u obzir.

#### Opis odabranih nuspojava

U korisnica koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive opažen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o kojima se detaljnije raspravlja u dijelu 4.4.

U žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive zabilježeni su sljedeći ozbiljni štetni događaji, o kojima se raspravlja u djelu 4.4. „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“:

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Karcinom vrata maternice
- Hipertenzija
- Hipertrigliceridemija
- Učinci na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze
- Tumori jetre
- Poremećaji jetrene funkcije
- Kloazma
- Crohnova bolest, ulcerozni kolitis
- Epilepsija
- Migrena
- Endometrioza, miomi maternice
- Porfirija
- Sistemski lupus eritematodes
- Gestacijski herpes
- Sydenhamova koreja
- Hemolitičko-uremijski sindrom
- Žutica povezana s kolestazom
- Otokleroza

Učestalost dijagnoze karcinoma dojke je blago povećana u korisnica oralne kontracepcije. Kako je karcinom dojke rijedak u žena mladih od 40 godina, povećan broj u odnosu na ukupan rizik od karcinoma dojke je malen u odnosu na ukupan rizik. Nije poznata uzročna veza s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva. Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.3. i 4.4..

Egzogeni estrogene mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

Nema izvještaja o ozbiljnim štetnim događajima kod predoziranja. Simptomi koji se mogu javiti u tom slučaju jesu mučnina, povraćanje te u mladih djevojaka, blago vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a daljnje liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu; Progestageni i estrogene, fiksne kombinacije  
ATK oznaka: G03AA07

Kontracepcijski učinak kombiniranih oralnih kontraceptiva temelji se na interakciji raznih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sluznici.

Provedena su klinička ispitivanja na 2 498 žena između 18 i 40 godina. Pearl indeks kao rezultat ovih ispitivanja je iznosio 0,69 (gornji dvostrani 95% granice pouzdanosti 0,30 – 1,36), temeljen na 15 026 ciklusa.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Levonorgestrel

#### *Apsorpcija*

Levonorgestrel se apsorbira brzo i potpuno nakon peroralne primjene. Maksimalne koncentracije levonorgestrela u serumu (od 2,3 ng/ml) dosežu se otprilike 1,3 sata nakon početka terapije lijekom Adexa. Bioraspoloživost je približno 100%.

#### *Distribucija*

Levonorgestrel se veže na serumski albumin i SHBG (globulin koji veže spolne hormone). Samo 1,1 % ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, približno 65% je specifično vezano na SHBG, a približno 35% nespecifično je vezano na albumin. Porast SHBG induciran etinilestradiolom utječe na relativnu distribuciju levonorgestrela u različitim proteinskim frakcijama. Indukcija “binding” proteina vodi do povećanja frakcije vezane na SHBG i smanjenja frakcije vezane na albumin. Prividni volumen distribucije levonorgestrela nakon primjene jednokratne doze iznosi 129 l.

#### *Biotransformacija*

Levonorgestrel se opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su nekonjugirani i konjugirani oblici 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrela. Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, CYP3A4 je glavni enzim uključen u metabolizam levonorgestrela. Metabolički klirens iz seruma je otprilike 1,0 ml/min/kg.

#### *Eliminacija*

Serumske razine levonorgestrela eliminiraju se kroz dvije faze. Terminalna faza označena je poluzivotom od približno 25 sati.

Levonorgestrel se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku. Njegovi metaboliti se izlučuju u omjeru mokraća/žuč od približno 1:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je približno 1 dan.

#### *Stanje dinamičke ravnoteže*

Tijekom kontinuirane primjene Adexe, serumske razine levonorgestrela rastu približno tri puta i postižu stanje dinamičke ravnoteže u drugoj polovici terapijskog ciklusa. Na farmakokinetiku levonorgestrela utječe serumska razina SHBG-a, koja raste približno 1,5 -1,6 puta tijekom primjene estradiola. Iz tog razloga, u stanju dinamičke ravnoteže, brzina klirensa iz seruma i volumen distribucije su blago smanjeni (0,7 ml/min/kg i približno 100 l).

### Etinilestradiol

#### *Apsorpcija*

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Nakon primjene tablete vršne koncentracije u serumu od približno 50 pg/mL postižu se unutar 1-2 sata.

Etinilestradiol se u velikoj mjeri metabolizira tijekom apsorpcije i prvog prolaza kroz jetru, što rezultira srednjom oralnom bioraspoloživošću od približno 45% (raspon individualnih varijacija je približno 20 -65%).

#### *Distribucija*

Etinilestradiol je uglavnom vezan (približno 98 %), ali nespecifično, na serumski albumin i inducira porast serumskih koncentracija SHBG. Prividni volumen distribucije etinilestradiola iznosi 2,8-8,6 l/kg.



### *Biotransformacija*

Etinilestradiol se uglavnom razgrađuje metabolizmom prvog prolaska kroz jetru i crijeva. Etinilestradiol i njegovi oksidativni metaboliti su uglavnom konjugirani sa glukuronidima ili sulfatima. Metabolički klirens je određen kao približno 2,3 – 7 ml/min/kg.

### *Eliminacija*

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dvije faze koje su karakterizirane poluvremenima od otprilike 1 sat, odnosno 10-20 sati.

Etinilestradiol se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku. Metaboliti se izlučuju putem urina i žuči u omjeru 4:6. Poluvijek eliminacije je otprilike 1 dan.

### *Stanje dinamičke ravnoteže*

Tijekom kontinuirane primjene lijeka Adexa, serumska koncentracija etinilestradiola raste približno dva puta. Zahvaljujući dnevnoj primjeni i varijabilnom poluvremenu u terminalnoj fazi klirensa iz seruma, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno jednog tjedna.

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

Neklinička ispitivanja nisu otkrili posebne učinke (na temelju toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti) osim onih objašnjenih poznatim profilom etinilestradiola ili levonorgestrela.

Međutim potrebno je imati na umu da spolni steroidi mogu pridonijeti rastu određenih hormonski ovisnih tkiva i tumora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### ***Jezgra:***

laktoza, hidrat  
kukuruzni škrob  
maltodekstrin  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
magnezijev stearat

#### ***Ovojnica:***

žuta boja:  
hipromeloza 6cP  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

21 (1x21) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

63 (3x21) tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

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

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb

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

HR-H-274513286

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

Datum prvog odobrenja: 12.02.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.03.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. ožujka 2023.