

Sažetak opisa svojstava lijeka

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 0,03 mg etinilestradiola i 2 mg klormadinonacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 47.17 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete su okrugle, ružičaste filmom obložene tablete, promjera 5.9 – 6.3 mm i debljine 2.4 – 3.0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormonska kontracepcija.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna filmom obložena tableta mora se uzeti svaki dan u isto vrijeme (po mogućnosti navečer) tijekom 21 uzastopnog dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze tijekom kojih se ne uzimaju tablete. Dva do četiri dana nakon uzimanja zadnje filmom obložene tablete treba nastupiti abrupcijsko krvarenje slično menstruaciji. Nakon pauze od 7 dana tijekom kojih se ne uzimaju tablete potrebno je započeti s novim pakiranjem lijeka Estal, neovisno o tome je li krvarenje prestalo ili još traje.

Način primjene

Kroz usta.

Filmom obložene tablete istiskuju se iz blister pakiranja na mjestu koje je označeno odgovarajućim danom u tjednu te se gutaju cijele, uz malo tekućine, ako je potrebno. Filmom obložene tablete treba uzimati svaki dan prateći smjer strelice.

Početak primjene filmom obloženih tableta

Kada se hormonska kontracepcija prethodno (tijekom zadnjeg menstruacijskog ciklusa) nije primjenjivala

Prvu filmom obloženu tabletu treba uzeti prvog dana ciklusa tj. prvog dana krvarenja sljedeće menstruacije. Ako se filmom obložena tableta uzme prvog dana menstruacije, kontracepcija počinje od prvog dana primjene te se nastavlja i tijekom sedmodnevne pauze bez uzimanja tableta.

Prva filmom obložena tableta također se može uzeti od drugog do petog dana menstruacije, neovisno o tome je li krvarenje prestalo ili ne. U ovom slučaju, tijekom prvih sedam dana primjene moraju se primjenjivati dodatne mehaničke mjere kontracepcije.

Ako je menstruacija nastupila više od 5 dana ranije, ženu treba savjetovati da pričeka do sljedeće menstruacije prije početka uzimanja lijeka Estal.

Prelazak s drugog hormonskog kontraceptiva na lijek Estal

Prelazak s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva

Potrebno je početi uzimati Estal dan nakon uobičajenog perioda pauze bez uzimanja tablete ili nakon perioda uzimanja placebo tableta prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Prelazak s pilule koja sadržava samo progestagen („POP“)

Prvu Estal filmom obloženu tabletu treba uzeti dan nakon prestanka uzimanja pilule koja sadrži samo progestagen. Tijekom prvih sedam dana moraju se primjenjivati dodatne mehaničke mjere kontracepcije.

Prelazak s kontracepcijske hormonske injekcije ili implantata

Estal se može početi uzimati na dan uklanjanja implantata ili na dan prvotno planirane injekcije. Tijekom prvih sedam dana potrebno je primjenjivati dodatne mehaničke mjere kontracepcije.

Primjena nakon spontanog ili izazvanog pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Nakon spontanog ili izazvanog pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće, može se odmah započeti s uzimanjem lijeka Estal. U ovom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.

Primjena nakon poroda te nakon spontanog ili izazvanog pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Nakon poroda žene koje ne doje mogu početi uzimati tablete 21-28 dana nakon poroda te u tom slučaju nisu potrebne dodatne mjere kontracepcije.

Ako se s primjenom počne nakon više od 28 dana poslije poroda, potrebne su dodatne mehaničke mjere kontracepcije tijekom prvih sedam dana.

Ukoliko je žena već imala spolni odnos, prije početka uzimanja tableta mora se isključiti trudnoća ili žena mora pričekati sljedeću menstruaciju.

Dojenje (vidjeti dio 4.6.)

Dojilje ne smiju uzimati Estal.

Nakon prekida primjene lijeka Estal

Nakon prekida primjene lijeka Estal, trenutni ciklus se može produžiti za otprilike jedan tjedan.

Neredovita primjena tableta

Ako je korisnica zaboravila uzeti filmom obloženu tabletu, ali je uzme **unutar 12 sati**, nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere. Korisnica treba nastaviti s uobičajenim uzimanjem filmom obloženih tableta.

Ako se uobičajeni interval uzimanja tableta **prekorači za više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. U slučaju zaboravljene tablete, potrebno je slijediti sljedeća dva osnovna pravila:

1. uzimanje tableta se nikada ne smije prekinuti na dulje od 7 dana
2. potrebno je 7 dana neprekidnog uzimanja tableta da bi se postigla odgovarajuća supresija hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi.

Zadnju zaboravljenu filmom obloženu tabletu treba uzeti odmah, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Ostale filmom obložene tablete treba uzimati prema uobičajenom rasporedu. Također, narednih sedam dana potrebno je koristiti dodatne mehaničke mjere kontracepcije, npr. prezervative. Ako su tablete zaboravljene u 1. tjednu ciklusa, a spolni odnos se dogodio unutar sedam dana prije zaboravljene tablete (uključujući interval bez uzimanja tableta), postoji mogućnost trudnoće. Rizik od trudnoće raste s brojem zaboravljenih tableta i što je period bez uzimanja tableta bliži.

Ako trenutno pakiranje sadrži manje od 7 tableta, treba započeti s novim pakiranjem lijeka Estal čim se završi s trenutnim pakiranjem, tj. ne smije biti prekida između pakiranja. Uobičajeno abrupcijsko krvarenje slično menstrualnom, vjerojatno se neće pojaviti sve dok se ne završi s drugim pakiranjem tableta, međutim često se tijekom uzimanja tableta može pojaviti probojno ili točkasto krvarenje. Ako se krvarenje slično menstrualnom ne pojavi nakon završetka drugog pakiranja, tada treba učiniti test na trudnoću.

Upute u slučaju povraćanja ili proljeva

Ako dođe do povraćanja unutar 4 sata nakon primjene tablete ili dođe do jakog proljeva, apsorpcija može biti nepotpuna i pouzdana kontracepcija više nije osigurana. U tom slučaju treba slijediti upute pod poglavljem „Neredovita primjena tableta“ (vidjeti iznad u tekstu). Primjenu lijeka Estal potrebno je nastaviti.

Kako odgoditi abrupcijsko krvarenje

Da bi se odgodilo menstrualno krvarenje, korisnica treba nastaviti sa sljedećim pakiranjem lijeka Estal bez perioda pauze u kojem se ne uzimaju tablete. Produljenje se može nastaviti tako dugo dok god se želi sve do završetka drugog pakiranja. Tijekom produljenja, može se pojaviti probojno ili točkasto krvarenje. Ponovno uobičajeno uzimanje lijeka Estal počinje nakon perioda pauze od 7 dana.

Da bi se krvarenje prebacilo na neki drugi dan u tjednu od uobičajenog, može se savjetovati korisnicu da skрати nadolazeći period pauze (period bez uzimanja tableta) za toliko dana koliko želi. Što je kraći taj period pauze, to je veći rizik da neće imati krvarenje slično menstrualnom te da će nastupiti probojno ili točkasto krvarenje tijekom sljedećeg pakiranja (kao i kod odgađanja menstruacije).

Pedijatrijska populacija

Lijek Estal je indiciran samo nakon menarhe. Sigurnost i djelotvornost klormadinonacetata i etinilestradiola u adolescenata mlađih od 16 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starija populacija

Lijek Estal nije indiciran nakon menopauze.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) se ne smiju primjenjivati u sljedećim stanjima: Uzimanje lijeka Estal mora se odmah prekinuti ako se tijekom primjene pojavi neko od sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- nekontrolirana šećerna bolest
- nekontrolirana hipertenzija ili značajan porast krvnog tlaka (vrijednosti konstantno iznad 140/90 mmHg)
- prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
 - veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.).
 - visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.).
- prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina 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 čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate u normalu
- generalizirani pruritus, kolestaza, osobito tijekom prijašnje trudnoće ili estrogenske terapije
- Dubin-Johnsonov sindrom, Rotorov sindrom, poremećaji toka žuči
- meningeom ili meningeom u povijesti bolesti
- postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi
- jaka bol u epigastriju, povećanje jetre ili simptomi intraabdominalnog krvarenja (vidjeti dio 4.8.)
- prva pojava ili ponovni nastup porfirije (sva tri oblika, osobito stečena porfirija)
- prisutni ili ranije utvrđeni maligni tumori osjetljivi na hormone, npr. tumori dojke ili uterusa
- teški poremećaji metabolizma lipida
- pankreatitis ili anamneza takve bolesti ako je povezana s teškom hipertrigliceridemijom
- prvo javljanje simptoma migrenske glavobolje ili češća pojava neuobičajeno jake glavobolje
- akutni osjetljivi poremećaji, npr. vidni ili slušni poremećaji
- motorički poremećaji (osobito pareza)
- porast učestalosti epileptičkih napadaja
- teška depresija
- otoskleroza koja se pogoršavala tijekom prijašnjih trudnoća
- neobjašnjena amenoreja
- hiperplazija endometrija
- neobjašnjeno genitalno krvarenje

Kontraindikaciju mogu predstavljati jedan težak čimbenik rizika ili veći broj čimbenika rizika za vensku ili arterijsku trombozu (vidjeti dio 4.4.).

Estal je kontraindiciran pri istodobnoj primjeni 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

Pušenje povećava rizik od teških kardiovaskularnih nuspojava kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK). Ovaj rizik se povećava s dobi i brojem pušenih cigareta, te je vrlo izražen u žena starijih od 35 godina. Žene starije od 35 godina koje puše trebale bi koristiti druge metode kontracepcije.

Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva povezana je s povećanim rizikom od različitih ozbiljnih bolesti kao što su infarkt miokarda, tromboembolija, moždani udar ili neoplazme jetre. Drugi faktori rizika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost i šećerna bolest izrazito povećavaju rizik od morbiditeta i mortaliteta.

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

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

Tromboembolija i druge vaskularne bolesti

Rezultati epidemioloških ispitivanja pokazuju da postoji veza između primjene hormonskih kontraceptiva i povećanog rizika od venskih ili arterijskih tromboembolijskih bolesti, npr. infarkta miokarda, apopleksije, duboke venske tromboze i plućne embolije. Ti su događaji rijetki. Izuzetno je rijetko u korisnica KHK-a prijavljena tromboza u drugim krvnim žilama, npr. venama i arterijama jetre, mezenterija, bubrega ili mrežnice.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Nije još poznato koliki je rizik uz lijek Estal u odnosu na lijekove s niskim rizikom. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

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

Epidemiološka ispitivanja u žena koje uzimaju nisku dozu kombiniranih hormonskih kontraceptiva (<50 µg etinilestradiola) pronašla su da će između oko 6 i 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u godinu dana.

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

Još nije poznato koliki je rizik uz KHK-e koji sadrže klormadinon u usporedbi s rizikom uz KHK-e koji sadrže levonorgestrel.

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

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

Čimbenici rizika za VTE

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

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

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

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

¹ Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

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

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

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

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

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom
- oštru bol u prsištu
- jaku ošamućenost ili omaglicu
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

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

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

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

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

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

Čimbenici rizika za ATE

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

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo

	savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

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

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napadaja.

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

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu;
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Korisnicama KHK-a mora se napomenuti da se moraju javiti svom liječniku ako se pojave mogući simptomi tromboze. Ako se sumnja na trombozu ili ako se ona potvrdi, primjena lijeka Estal mora se prekinuti.

Tumori

Neke epidemiološke studije pokazuju da je dugotrajna primjena oralnih kontraceptiva faktor rizika za razvoj karcinoma vrata maternice u žena s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). Međutim, još uvijek postoje razlike u mišljenjima o tome u kojoj mjeri na ovaj nalaz utječu razni čimbenici (npr. razlike u broju spolnih partnera ili primjena mehaničkih kontracepcijskih mjera) (vidjeti također „Liječnički pregled/savjetovanje“).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je blago povećani relativan rizik (RR = 1,24) od karcinoma dojke u žena koje trenutno koriste kombinirane hormonske kontraceptive. Tijekom 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva ovaj se povećan rizik

postepeno vraća na osnovni rizik povezan s dobi. Zbog činjenice da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećan broj dijagnoza karcinoma dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile KHK mali je u odnosu na opći rizik od karcinoma dojke.

U rijetkim su slučajevima tijekom primjene KHK-a zabilježeni benigni, a još rjeđe maligni tumori jetre. U izoliranim slučajevima ovi su tumori doveli do po život opasnog intraabdominalnog krvarenja. U slučaju jake boli u abdomenu koja se ne povlači spontano, hepatomegalije ili znakova intraabdominalnog krvarenja, treba uzeti u obzir mogućnost postojanja tumora jetre te treba prekinuti uzimanje lijeka Estal.

Meningeom

Prijavljeni su slučajevi meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) povezani s primjenom klormadinonacetata, osobito kod primjene u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (nekoliko godina). Korisnice je potrebno nadzirati u skladu s kliničkom praksom zbog moguće pojave znakova i simptoma meningeoma. Ako se korisnici dijagnosticiraju meningeom, kao mjera opreza mora se prekinuti liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži klormadinonacetat. Neki dokazi upućuju na to da se rizik od meningeoma može smanjiti nakon prekida primjene klormadinonacetata.

Druge bolesti

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.

U mnogih žena koje uzimaju oralne kontraceptive dolazi do blagog povećanja krvnog tlaka, međutim klinički značajan porast je rijedak. Povezanost između primjene oralnih kontraceptiva i klinički manifestne hipertenzije dosad nije potvrđena. Ako tijekom primjene lijeka Estal dođe do klinički značajnog porasta krvnog tlaka, treba prekinuti njegovo uzimanje te liječiti hipertenziju. S primjenom lijeka Estal može se nastaviti čim se vrijednosti krvnog tlaka vrate na normalu uz antihipertenzivnu terapiju.

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

U žena koje imaju *herpes gestationis* u anamnezi može doći do njegovog ponovnog javljanja tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

U žena s anamnezom hipertrigliceridemije ili obiteljskom anamnezom takvog stanja, tijekom primjene KHK-a povećan je rizik od pankreatitisa.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalu. Ponovno javljanje kolestatske žutice koja se prvi put pojavila tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih hormona zahtijeva prekid primjene KHK-a.

Primjena KHK-a može negativno utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju ili toleranciju glukoze. Stoga je osobe s dijabetesom potrebno pomno nadzirati za vrijeme uzimanja hormonskih kontraceptiva.

Manje često se može pojaviti kloazma, osobito u žena koje u anamnezi imaju *chloasma gravidarum*. Žene sa sklonošću razvoju kloazme trebaju tijekom primjene oralnih kontraceptiva izbjegavati izlaganje suncu i UV zračenju.

Mjere opreza

Primjena estrogena ili kombinacije estrogena/progestagena može imati negativne učinke na određene bolesti/stanja. Poseban medicinski nadzor potreban je u slučaju:

- epilepsije
- multiple skleroze
- tetanije
- migrene (vidjeti dio 4.3.)
- astme
- srčane ili bubrežne insuficijencije
- chorea minor
- šećerne bolesti (vidjeti dio 4.3.)
- bolesti jetre (vidjeti dio 4.3.)
- dislipoproteinemije (vidjeti dio 4.3.)
- autoimunih bolesti (uključujući sistemski eritematozni lupus)
- pretilosti
- hipertenzije (vidjeti dio 4.3.)
- endometrioze
- varikoziteta
- flebitisa (vidjeti dio 4.3.)
- poremećaja koagulacije krvi (vidjeti dio 4.3.)
- mastopatije
- mioma uterusa
- herpesa u trudnoći
- depresije (vidjeti dio 4.3.)
- kroničnih upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerativni kolitis; vidjeti dio 4.8.)

Liječnički pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Estal, potrebno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, vodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3.) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4.). To treba ponavljati svake godine dok žena uzima lijek Estal. Također su potrebni redoviti liječnički pregledi jer se kontraindikacije (npr. tranzitorne ishemijske atake) ili čimbenici rizika (npr. venska ili arterijska tromboza u obiteljskoj anamnezi) mogu prvi put pojaviti tijekom primjene hormonskog kontraceptiva. Liječnički pregled treba uključivati mjerenje krvnog tlaka, pregled dojki, abdomena te unutarnjih i vanjskih spolnih organa, cervikalni razmaz (Papa test) i odgovarajuće laboratorijske pretrage.

Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Estal u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

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

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

Smanjena djelotvornost

Izostanak uzimanja filmom obložene tablete (vidjeti dio 4.2. „Neredovita primjena tableta“), povraćanje ili intestinalni poremećaji, uključujući proljev, dugotrajna istodobna primjena određenih

lijekova (vidjeti dio 4.5.) ili u vrlo rijetkim slučajevima metabolički poremećaji, mogu smanjiti kontracepcijsku djelotvornost.

Utjecaj na kontrolu ciklusa

Probojno i točkasto krvarenje

Svi oralni kontraceptivi mogu uzrokovati neredovito vaginalno krvarenje (probojno/točkasto krvarenje), osobito u prvih nekoliko ciklusa primjene. Stoga se medicinska procjena neredovitih ciklusa može učiniti tek nakon perioda prilagodbe od otprilike 3 ciklusa. Ako tijekom primjene lijeka Estal probojno krvarenje perzistira ili se pojavi nakon prethodno pravilnih ciklusa, potrebno je učiniti pregled kako bi se isključila trudnoća ili organski poremećaj. Nakon što je isključena trudnoća i organski poremećaj, može se nastaviti s primjenom lijeka Estal ili se može prijeći na neki drugi preparat.

Međuciklično krvarenje može biti znak smanjene kontracepcijske učinkovitosti (vidjeti dio 4.2. „Neredovita primjena tableta“, „Upute u slučaju povraćanja ili proljeva“ i dio 4.5.).

Izostanak abrupcijskog krvarenja

Nakon 21 dana primjene obično dolazi do krvarenja nalik na menstruaciju. Povremeno i osobito u prvih nekoliko mjeseci primjene, ovo krvarenje može izostati. Međutim, ovo ne mora biti pokazatelj smanjenog kontracepcijskog učinka. Ako krvarenje izostane nakon jednog ciklusa primjene tijekom kojeg žena nije zaboravila uzeti tabletu, nije bio produžen period pauze od 7 dana, nisu istodobno primjenjivani drugi lijekovi te nije bilo povraćanja ili proljeva, vjerojatno nije došlo do začeća te se može nastaviti s primjenom lijeka Estal. Ako se Estal nije uzimao prema uputama prije prvog izostanka krvarenja ili se krvarenje ne pojavi u 2 uzastopna ciklusa, potrebno je isključiti trudnoću prije nastavka primjene.

Biljni lijekovi koji sadrže kantarion ili gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ne smiju se uzimati istodobno s lijekom Estal (vidjeti dio 4.5.).

Ovaj lijek sadrži laktozu (u obliku laktoza hidrata).

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je pročitati informacije o lijekovima koji se istodobno primjenjuju kako bi se utvrdile moguće interakcije.

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 koje uzimaju lijek Estal moraju prijeći na druge oblike kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode kontracepcije) prije započinjanja liječenja navedenim kombinacijama lijekova. Liječenje lijekom Estal se može ponovno započeti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

Farmakokinetičke interakcije:

Učinci drugih lijekova na Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona te dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Zbrinjavanje

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju uz kombinirane oralne kontraceptive (KOK-e) privremeno primjenjivati i mehaničku metodu zaštite ili neku drugu metodu kontracepcije.

Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati cijelo vrijeme tijekom istodobne primjene lijeka i još 28 dana nakon prekida liječenja.

Ako liječenje potraje i nakon što se potroše sve tablete iz blister pakiranja KOK-a, sljedeće pakiranje KOK-a treba započeti odmah nakon prethodnog, bez uobičajene stanke u kojoj se tablete ne uzimaju.

Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime preporuča se korištenje još jedne pouzdane, nehormonske metode kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije:

Lijekovi koji povećavaju klirens KOK-a (smanjena djelotvornost KOK-a zbog indukcije enzima), npr.: barbiturati, bosentan, karbamazepin, barbeksaklon, fenitoin, primidon, modafinil, rifampicin te lijekovi za liječenje infekcije HIV-om: ritonavir, nevirapin i efavirenz te moguće i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid i pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Sljedeći lijekovi/djelatne tvari mogu sniziti serumske koncentracije etinilestradiola:

Svi lijekovi koji povećavaju gastrointestinalni motilitet (npr. metoklopramid) ili remete apsorpciju (npr. aktivni ugljen).

Lijekovi s varijabilnim učincima na klirens KOK-a

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ukupan učinak ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički značajan.

Stoga se moraju provjeriti informacije o istodobno primijenjenim lijekovima za liječenje infekcije HIV-om/HCV-om kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Sljedeći lijekovi/djelatne tvari mogu povećati koncentraciju etinilestradiola u serumu:

- djelatne tvari koje inhibiraju sulfatiranje etinilestradiola u stijenci crijeva, npr. askorbinska kiselina ili paracetamol
- atorvastatin (povećava površinu ispod krivulje (engl. AUC) etinilestradiola za 20%)
- djelatne tvari koje inhibiraju mikrosomalne enzime u jetri, kao što su imidazolski antimikotici (npr. flukonazol), indinavir ili troleandomicin.

Učinci lijeka Estal 0,03 mg + 2 mg filmom obložene tablete na druge lijekove:

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivima mogu se ili povisiti ili sniziti.

- inhibiranjem jetrenih mikrosomalnih enzima i posljedično povećavanjem serumske koncentracije djelatnih tvari kao što je diazepam (i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju hidroksilacijom), ciklosporin, teofilin i prednizolon

- induciranjem glukuronidacije u jetri i posljedično smanjenjem serumske koncentracije npr. klorofibrata, paracetamola, morfina, lamotrigina i lorazepama.

Potrebe za inzulinom ili oralnim antidijabeticima mogu se izmijeniti zbog djelovanja na toleranciju glukoze (vidjeti dio 4.4.).

Ovo se može odnositi i na nedavno uzete lijekove.

Potrebno je provjeriti sažetak opisa svojstava propisanog lijeka zbog mogućih interakcija s lijekom Estal.

Laboratorijske pretrage

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na promjene u rezultatima određenih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene se u pravilu zadržavaju unutar normalnog laboratorijskog raspona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Estal nije indiciran tijekom trudnoće. Prije primjene ovog lijeka, trudnoća se mora isključiti. Ako dođe do trudnoće tijekom uzimanja lijeka Estal, primjena lijeka mora se odmah prekinuti. Opsežne epidemiološke studije nisu pružile kliničke dokaze teratogenih ili fetotoksičnih učinaka kada su estrogeni slučajno uzimani tijekom trudnoće u kombinaciji s drugim progestagenima u dozama sličnima dozama lijeka Estal. Iako su pokusi na životinjama pružili dokaze reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.), klinički podaci iz više od 330 izloženih trudnoća u ljudi nisu pokazali embriotoksične učinke klormadinonacetata.

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

Dojenje

Estrogeni mogu utjecati na dojenje jer mogu utjecati na količinu i sastav majčinog mlijeka. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u majčino mlijeko i mogu utjecati na dijete. Stoga se Estal ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije poznato da kombinirani oralni kontraceptivi imaju negativne učinke na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Klinička ispitivanja s tabletama istog sastava djelatnih tvari pokazuju kao najčešće nuspojave (>20%) probojno krvarenje, točkasto krvarenje, glavobolju i bol u dojka. Nepravilnost krvarenja obično se smanjuje s nastavkom uzimanja ovih tableta.

Sljedeće nuspojave su zabilježene nakon primjene tableta s istim sastavom djelatnih tvari u kliničkom ispitivanju na 1629 žena.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Klasifikacija organskih sustava	vrlo često ($\geq 1/10$)	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			vaginalna kandidijaza	vulvovaginitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			fibroadenom dojke			
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti uključujući alergijske reakcije kože			pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema.
Poremećaji metabolizma i prehrane			promjene vrijednosti lipida u krvi uključujući hipertrigliceridemiju	povećan apetit		
Psihijatrijski poremećaji		depresivno raspoloženje, nervoza, razdražljivost	smanjen libido			
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, migrena (i/ili pogoršanje migrene)				
Poremećaji oka		smetnje vida		konjunktivitis, nepodnošljivost kontaktnih leća		
Poremećaji uha i labirinta				iznenadni gubitak sluha, tinitus		
Krvožilni poremećaji				hipertenzija, hipotenzija, kardiovaskularni kolaps, varikozne vene, venska tromboza,		

				venska tromboembolija (VTE), arterijska tromboembolija (ATE)		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje	bol u trbuhu, nadutost, proljev			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne	poremećaj pigmentacije, kloazma, alopecija, suha koža, hiperhidroza	urtikarija, ekcem, eritem, pruritus, pogoršanje psorijaze, hipertrichoza	erythema nodosum	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		osjećaj težine	bol u leđima, mišićni poremećaji			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vaginalni iscjedak, dismenoreja, amenoreja	bol u donjem dijelu abdomena	galaktoreja	povećanje dojki, menoragija, predmenstrualni sindrom		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, edem, povećanje tjelesne težine				
Pretrage		porast krvnog tlaka				

Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i sljedeće nuspojave povezane s djelatnim tvarima etinilestradiolom i klormandinonacetatom: astenija i alergijske reakcije, uključujući angioedem.

Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave su također zabilježene kod primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva, uključujući kombinaciju 0,030 mg etinilestradiola i 2 mg klormadinonacetata:

- U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.
- U nekim ispitivanjima dugoročne primjene KHK-a zabilježen je povećan rizik od bolesti bilijarnog trakta.
- U rijetkim su slučajevima nakon primjene hormonskih kontraceptiva zabilježeni benigni, a još rjeđe maligni tumori jetre koji su u izoliranim slučajevima završili intraabdominalnim krvarenjem opasnim po život (vidjeti dio 4.4.).
- Pogoršanje kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis; vidjeti dio 4.4.)

Za ostale ozbiljne nuspojave kao što je karcinom vrata maternice ili dojke vidjeti dio 4.4.

Interakcije

Probajno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Nema podataka o ozbiljnim toksičnim učincima u slučaju predoziranja. Kod predoziranja mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i, osobito u mladih djevojaka, neznatno vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot pa se ove nuspojave liječe simptomatski. U rijetkim slučajevima može biti potrebno praćenje ravnoteže elektrolita i vode te funkcije jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije
ATK oznaka: G03AA15

Mehanizam djelovanja

Kontinuirano uzimanje lijeka Estal kroz 21 dan inhibira sekreciju folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) hipofize, a time i ovulaciju. Endometrij prolifera i prolazi kroz sekretornu transformaciju. Konzistencija cervikalne sluzi se mijenja što sprječava migraciju spermija kroz cervikalni kanal i mijenja njihov motilitet.

Najniža dnevna doza klormadinonacetata za kompletnu inhibiciju ovulacije je 1,7 mg. Doza za potpunu transformaciju endometrija iznosi 25 mg po ciklusu.

Klormadinonacetat je antiandrogeni progestagen. Njegov se učinak bazira na sposobnosti istiskivanja androgena s njihovih receptora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima u kojima je primjena tableta s istim sastavom djelatnih tvari ispitivana do 2 godine u 1655 žena i više od 22 000 menstruacijskih ciklusa, bilo je 12 slučajeva trudnoće. U 7 žena su u periodu začeća bile prisutne pogreške pri uporabi, istodobne bolesti koje su uzrokovale mučninu ili povraćanje, ili istovremena primjena lijekova za koje je poznato da smanjuju kontracepcijski učinak hormonskih kontraceptiva.

Pearlov indeks	Broj trudnoća	Pearlov indeks	95%-tni interval pouzdanosti
tipična primjena	12	0,698	[0,389; 1,183]
savršena primjena	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2. Farmakokinetička svojstva

Klormadinonacetat (engl. CMA)

Apsorpcija

CMA se nakon oralne primjene brzo i gotovo potpuno apsorbira. Sistemska bioraspoloživost CMA je visoka jer ne podliježe metabolizmu prvog prolaska. Vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon 1-2 sata.

Distribucija

Vežanje CMA na proteine plazme u ljudi, većinom na albumin, iznosi više od 95%. CMA nema afiniteta vežanja na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili globulin koji veže kortikosteroide (CBG). CMA se odlaže primarno u masnom tkivu.

Biotransformacija

Razni procesi redukcije i oksidacije te konjugacije u glukuronide i sulfate rezultiraju nizom metabolita. Glavni metaboliti u ljudskoj plazmi su 3α i 3β -hidroksi-CMA s poluvijekom eliminacije koji se ne razlikuje bitno od poluvijeka eliminacije nemetaboliziranog CMA. 3-hidroksi metaboliti pokazuju slično antiandrogeno djelovanje kao sam CMA. U urinu se metaboliti pojavljuju uglavnom kao konjugati. Nakon enzimskog cijepanja glavni je metabolit 2α -hidroksi-CMA pored 3-hidroksi-metabolita i dihidroksi metabolita.

Eliminacija

CMA se eliminira iz plazme uz srednji poluvijek eliminacije od otprilike 34 sata (nakon pojedinačne doze) i oko 36-39 sati (nakon višestrukih doza). Nakon oralne primjene, CMA i njegovi metaboliti se izlučuju urinom i fecesom u otprilike jednakim količinama.

Etinilestradiol (EE)

Apsorpcija

Etinilestradiol se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene, a srednje vršne koncentracije u plazmi se postižu nakon 1,5 sata. Zbog presistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska u jetri, apsolutna je bioraspoloživost samo oko 40% te postoje znatne interindividualne varijacije (20-65%).

Distribucija

Koncentracije etinilestradiola u plazmi zabilježene u literaturi znatno se razlikuju. Otprilike 98% etinilestradiola je vezano na proteine plazme, gotovo isključivo na albumin.

Biotransformacija

Kao i prirodni estrogene, etinilestradiol se biotransformira putem hidroksilacije (posredovane citokromom P-450) na aromatskom prstenu. Glavni metabolit je 2-hidroksi-etinilestradiol koji se metabolizira u druge metabolite i konjugate. Etinilestradiol prolazi kroz presistemsku konjugaciju i u sluznici tankog crijeva i u jetri. U urinu se nalaze uglavnom glukuronidi, a u žuči i plazmi uglavnom sulfati.

Eliminacija

Srednji poluvijek eliminacije EE je otprilike 12-14 sati. EE se izlučuje urinom i stolicom u omjeru 2:3. EE sulfat koji se eliminira u žuč nakon hidrolize crijevnim bakterijama, podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost estrogene je niska. Zbog izrazitih razlika između vrsta pokusnih životinja i u odnosu na ljude, rezultati ispitivanja estrogene na životinjama imaju samo ograničenu prediktivnu vrijednost za ljude. Etinilestradiol, sintetički estrogen često upotrebljavan u oralnim kontraceptivima, ima embrioletalan učinak u laboratorijskih životinja čak i pri relativno niskim dozama; opažene su anomalije urogenitalnog trakta i feminizacija muških fetusa. Ovi učinci se smatraju specifičnima za vrstu.

Klomadinonacetat je pokazao embrioletalne učinke u kunića, štakora i miševa. Štoviše, teratogenost je opažena pri embriotoksičnim dozama u kunića te već pri najnižoj ispitivanoj dozi (1 mg/kg/dan) u miševa. Značaj ovih nalaza za primjenu u ljudi nije jasan.

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala osim onih već opisanih u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
maltodekstrin
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza 6 cP
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

21 tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru
63 tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-389030632

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. veljače 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. veljače 2024.