

Збирен извештај за карактеристиките на лекот

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Микрогинон 30 150 микрограми/30 микрограми обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една обложена таблета содржи 150 µg левоноргестрел и 30 µg етинилестрадиол.

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Обложена таблета.

Беж-обоена, кружна, конвексна и обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Орална контрацепција

Кога се одлучува да се препише Микрогинон 30, треба да се разгледаат моменталните, индивидуални фактори на ризик кај секоја жена, особено во однос на венскиот тромбоемболизам (ВТЕ). Исто така, ризикот од ВТЕ со употреба на Микрогинон 30 треба да се спореди со оној на другите комбинирани хормонски контрацептиви (КХК) (видете дел 4.3 и 4.4).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Начин на употреба

За перорална употреба

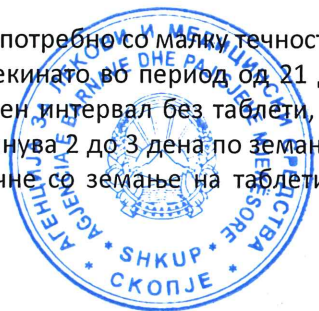
Дозирање

Таблетите треба да се земаат приближно во исто време секој ден, ако е потребно со малку тачност, по редослед означен на блистерот. Се пие по една таблета дневно непрекинато во период од 21 ден. Земањето на таблетите од следното пакување се започнува по 7-дневен интервал без таблети, при што обично се случува псевдоменструално крварење. Ова обично започнува 2 до 3 дена по земањето на последната таблета и може да продолжи да трае кога ќе се започне со земање на таблети од следното пакување.

Почнување со земање на Микрогинон 30

Без претходна употреба на хормонален контрацептив (во претходниот месец)

Таблетата треба да земе на првиот ден од природниот циклус (односно на првиот ден од менструалното крварење). Ако се земе помеѓу деновите 2 и 5, се препорачува дополнителна контрацепција за првите 7 дена од првиот циклус на третманот.



Префрлување од друга комбинирана хормонална контрацепција (КОК= комбинирана орална контрацепција, вагинален прстен, трансдермална лепенка)

Корисничката треба да започне со земање на Микрогинон 30, еден ден по земањето на последната активна таблета од нејзината претходно комбинирана контрацепција (или по отстранување на прстенот или лепенката), но не покасно од денот што следи после вообичаениот период без таблети (без прстен, без лепенка), или на денот по земањето на последната неактивна таблета од претходниот комбиниран производ.

Префрлање од прогестогенски производ (пилула, инјекција, имплант) или интраутерин систем (ИУС)

Кај жените кои претходно земале контрацептивна пилула која содржи само прогестин, префлањето може да се направи на било кој ден по нивен избор (префлањето од имплант или интраутерин систем мора да се случи на денот на неговото отстранување, а префлањето од инјекција мора да се одвива во моментот кога следната инекција би требало да се даде). Меѓутоа, во сите случаи, потребна е дополнителна контрацепција во текот на првите 7 дена од земањето на таблетите.

После абортус во првиот триместар

Може веднаш да се започне со земањето на таблетите. Во овој случај, не се потребни дополнителни контрацептивни мерки.

После породување или после абортус во вториот триместар

За време на доење, видете дел 4.6.

Со земање на таблетите треба да се започне на 21 до 28 ден по породувањето или по абортусот во вториот триместар. Ако се започне подоцна, мора дополнително да се користи бариерен метод во текот на првите 7 дена од земањето на таблети. Меѓутоа, ако сексуалниот однос веќе се случил, бременоста мора да биде исклучена пред да се започне со употребата на таблетите, или жената мора да го чека првиот нејзин менструален циклус.

Постапка со пропуштени таблети

Микрогинон 30 содржи многу ниска доза на два хормони и според тоа, ако таблетата е пропуштена, прозорецот на контрацептивната ефикасност е следствено многу мал.

Ако таблетата се зема **во рок од 12 часа** по вообичаеното време на дозирање, контрацептивната заштита не е нарушена. Во овој случај, заборавената таблета мора да се земе веднаш. Сите последователни таблети потоа треба да се земат во вообичаеното време.

Доколку времето на дозирање е надминато **за повеќе од 12 часа**, контрацептивната заштита може да се намали. Ако таблетите биле пропуштени, во основа би требало да се запаметат следните две препораки:

1. Не смее да се прекинува со земањето на таблети **повеќе од 7 дена**.
2. За да се постигне адекватна супресија на хипоталамичниот-питуитарно-оваријалниот систем, потребно е 7 дена непрекинато да се земаат таблети.

Според тоа, следните препораки можат да се дадат за дневна практика.

1 недела

Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Дополнително, во следните 7 денови треба да се употребува бариерен метод

како кондом. Ако имала сексуален однос во претходните 7 денови, треба да се земе во предвид можноста за бременост. Колку повеќе таблети се пропуштат и колку повеќе тие се приближуваат до периодот без таблети, можноста за бременост е поголема.

2 недела

Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Доколку жената правилно ги земала нејзините таблети во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета, нема потреба да употребува дополнителна контрацептивна заштита. Сепак, ако таа пропуштила повеќе од 1 таблета, жената треба да се советува да употребува дополнителна заштита 7 денови.

3 недела

Поради претстоечкиот 7-дневен период без таблети, целосната контрацептивна заштита не е повеќе осигурана. Сепак, со прилагодување на распоредот на земање на таблетите, намалената контрацептивна заштита сеуште може да се спречи. Придржувајќи се кон една од следните две опции, нема потреба да се употребуваат дополнителни контрацептивни мерки на претпазливост, под услов жената правилно да ги земала сите таблети во претходните 7 денови од првата пропуштена таблета. Ако ова не е случај, тогаш таа треба да ја следи првата од овие две опции и исто така да употреби дополнителни мерки на претпазливост во следните 7 денови.

1. Корисничката треба да ја земе последната пропуштена таблета веднаш штом се сети, дури и ако ова значи земање на две таблети одеднаш. Потоа, таа продолжува со земање на таблетите во нејзиното вообичаено време. Следното блистер пакување треба да го започне веднаш штом заврши со тековното блистер пакување, т.е. не треба да има прекин помеѓу пакувањата. Невообичаено е корисничката да има псевдоменструално крварење до крајот на второто пакување, но може да има крварење во дамки или пробивно крварење во деновите кога зема таблети.
2. Исто така е можно да се прекине земањето на таблетите од отворениот блистер. Корисничката мора потоа да има период без таблети до 7 денови, вклучувајќи ги и деновите кога ги пропуштила таблетите и потоа да продолжи со следното пакување.

Ако корисничката пропуштила таблети и потоа немала псевдоменструално крварење во првиот нормален период без таблети, треба да се земе во предвид можноста за бременост.

Што да се стори во случај на гастроинтестинални пореметувања

Во случај на тешки гастроинтестинални пореметувања, таблетите може да не се апсорбираат во целост и во овие случаи потребна е дополнителна контрацептивна заштита.

Ако има појава на повраќање или тешка дијареа во првите 3-4 часа по земањето таблета, се применуваат истите упатства за употреба како за пропуштени таблети. Ако корисничката не сака да отстапува од распоредот за дозирање, тогаш таа мора да ја земе дополнителна таблета од друг блистер.

Одложување на времето на периодите и менување на денот од неделата кога започнуваат периодите

За да ја одложи менструацијата, корисничката треба да започне со земање на таблети од следното пакување веднаш по комплетирање на блистер со Микрогинон 30, без правење пауза со период без таблети. Периодот може да се одложи колку што сака, но најдоцна до крајот на второто пакување. Во

исто ова време може да дојде до пробивно крварење или крварење во дамки. По вообичаениот 7-дневен период без таблети, корисничката може да продолжи со редовно земање на Микрогинон 30.

За да го одложи почетокот на менструацијата до друг ден од неделата, следниот интервал без таблети може да се скрати со посакуваниот број на денови. Колку е пократок периодот толку е поголем ризикот да нема псеудоменструално крварење, а да има пробивно крварење и крварење во дамки додека таблетите се земаат од следното пакување (исто како кога се одложува менструацијата).

4.3 Контраиндикации

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) не смеат да се користат при постоење на било која од долунаведените состојби. Ако некоја од овие состојби се јави за првпат во тек на употреба на оралните контрацептиви, користењето мора веднаш да се прекине.

- Присуство или ризик од венска тромбоемболија (ВТЕ)
 - венски тромбоемболизам - постоечка ВТЕ (вклучително и за време на терапија со антикоагуланти) или историја на ВТЕ (на пример, длабока венска тромбоза [ДВТ] или пулмонална емболија [ПЕ])
 - познати наследни или стекнати предиспозиции за венски тромбоемболизам, на пр. APC резистенција (вклучувајќи Фактор V Лајден), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С или дефицит на протеин S
 - голема операција со продолжена имобилизација (видете дел 4.4)
 - висок ризик од венски тромбоемболизам поради неколку фактори на ризик (видете дел 4.4)
- Присуство или ризик од артериски тромбоемболизам (АТЕ)
 - артериски тромбоемболизам - постоечки АТЕ, историја на АТЕ (на пример, миокарден инфаркт) или болест во продромална фаза (на пример, ангина пекторис)
 - цереброваскуларна болест - постоечки мозочен удар, историја на мозочен удар или продромална болест (на пример, историја на транзиторен исхемичен напад [TIA])
 - позната наследна или стекната предиспозиција за артериски тромбоемболизам, на пр. хиперхомоцистеинемија и антифосфолипидни антитела (антикардиолипински антитела, лупус антикоагулант)
 - историја на мигрена со фокални невролошки симптоми
 - висок ризик од артериски тромбоемболизам поради неколку фактори на ризик (видете дел 4.4) или сериозен фактор на ризик, како што се:
 - дијабетес мелитус со васкуларно оштетување
 - тешка хипертензија
 - тешка дислипипропротеинемија
- Постоечка или претходна тешка хепатална болест, се додека хепаталните вредности не се вратат во нормални вредности
- Сегашни или минати хепатални тумори (бенигни или малигни)
- Познати или суспектни малигни промени под влијание на сексуалните хормони (на пр. на дојките или гениталиите органи)
- Недијагностицирано вагинално крварење
- Аменореа со непозната причина
- Преосетливост на активните супстанции левоноргестрел и етинилестрадиол или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.



Микрогинон 30 е контраиндициран при истовремена употреба на лекови кои содржат омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, и лекови кои содржат глеапревир/пибренасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (видете дел 4.5).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Предупредувања

За соодветноста на Микрогинон 30 треба да се разговара со жената доколку има некое од следниве нарушувања или фактори на ризик.

Доколку некое од овие нарушувања или фактори на ризик се влошуваат или се појавуваат за прв пат, корисничката треба да се советува да се јави кај својот лекар за да одлучи дали треба да се прекине употребата на Микрогинон 30.

Ризик од венска тромбоемболија (ВТЕ)

Употребата на било која комбинирана хормонална контрацепција (КХК) го зголемува ризикот од венски тромбоемболизам (ВТЕ) во споредба со неупотреба на истата. **Одлуката за употреба на Микрогинон 30 треба да се земе само по дискусија со жената, за време на која треба да се обезбеди дека таа го разбира следново:**

- постоење на ризик од ВТЕ со употреба на Микрогинон 30,
- како нејзините постоечки, индивидуални фактори на ризик влијаат на овој ризик,
- и дека ризик од ВТЕ кај неа е највисок во текот на нејзината прва година на употреба.

Исто така постојат индикации дека ризикот се зголемува кога КХК се продолжува по интервал од 4 недели или повеќе.

Околу 2 од 10.000 жени кои не користат КХК и кои не се бремени ќе страдаат од ВТЕ во текот на една година. Сепак, ризикот може да биде значително поголем кај индивидуални жени, во зависност од нивните основни фактори на ризик (видете подолу).

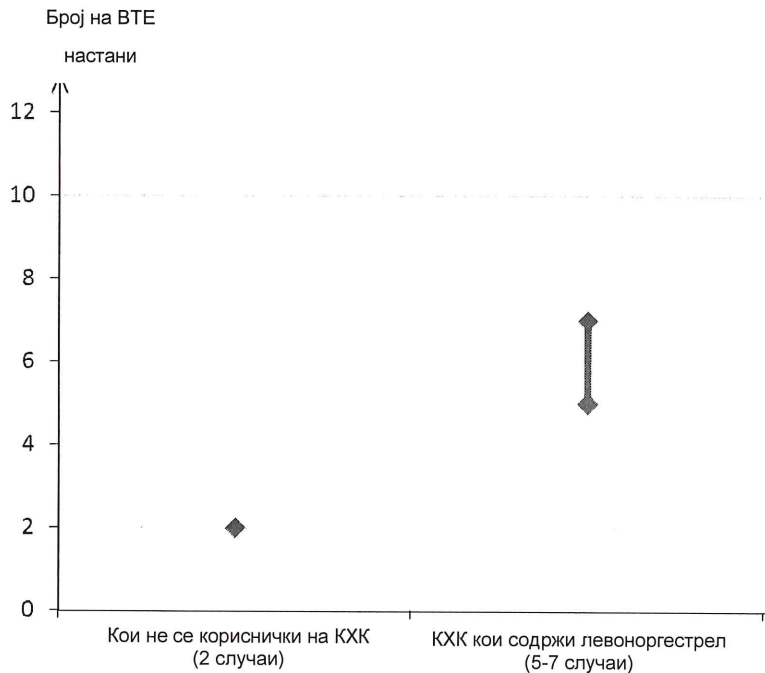
Околу 6¹ од 10.000 жени кои користат КХК што содржи левоноргестрел, ќе страдаат од ВТЕ во текот на една година.

Бројот на случаи на ВТЕ годишно со КХК со ниски дози е помал од очекуваниот број за време на бременоста или во постпарталниот период.

ВТЕ е фатален во 1-2% од случаите.



Годишен број на ВТЕ на 10.000 жени



Кај корисничките на КХК, имало исклучително ретки извештаи за тромбоза кај други крвни садови, на пр. во вените и артериите на црниот дроб, мезентеријата, бубрезите, мозокот или ретината.

Фактори на ризик за ВТЕ

Ризикот од венски тромбоемболични компликации кај корисничките на КХК може значително да се зголеми ако корисничката има дополнителни фактори на ризик; особено ако се присутни следните неколку фактори на ризик (видете табела).

Микрогинон 30 е контраиндициран ако жената има неколку придружни фактори на ризик што ја изложуваат во целост на висок ризик од венска тромбоза (видете дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да биде поголемо од збирот на индивидуалните фактори - во овој случај мора да се разгледа нејзиниот севкупен ризик од ВТЕ. Ако соодносот на корист/ризик се смета за неповолен, не треба да се препишуваат никакви КХК (видете дел 4.3).

¹ Средина на опсег од 5-7 на 10.000 жени-години, врз основа на релативен ризик на употреба на КХК кои содржат левоноргестрел наспроти неупотреба на истите од приближно 2.3 до 3.6

Табела: Фактори на ризик за ВТЕ

Фактор на ризик	Забелешка
Гојазност (БМИ - индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува со зголемување на БМИ. Особено е важно ако се присутни други фактори на ризик.
Продолжена имобилизација, голема операција, операција на нозе или колк, неврохирургија или тешка траума Забелешка: Привремената имобилизација, вклучувајќи и патување со авион во времетраење од повеќе од 4 часа, исто така може да биде фактор на ризик за ВТЕ, особено кај жени со други фактори на ризик.	Во овие случаи, препорачливо е да се прекине употребата на таблетите (најмалку четири недели пред закажаната операција) и да не се продолжува со истата употреба најмалку две недели по целосно мобилизирање. Треба да се користи друг метод на контрацепција за да се спречи несакана бременост. Мора да се предвиди антитромботичната терапија ако претходно не е прекинато со Микрогинон 30.
Семејна предиспозиција (било кој венски тромбоемболизам кај брат, сестра или кај родители, особено на релативно млада возраст, на пример, кај помлади од 50 години).	Ако постои сомневање за генетска предиспозиција, жената треба да биде упатена до специјалист за советување пред да се донесе одлука за користење на КХК.
Други болести поврзани со ВТЕ.	Карцином, системски лупус еритематозус, хемолитичен уремичен синдром, хронично воспалително заболување на цревата (Кронова болест или улцеративен колитис) и српеста анемија
Постара возраст	Особено над 35-годишна возраст

Не постои консензус за можната улога на варикозните вени и површинскиот тромбофлебитис во почетокот или прогресијата на венската тромбоза.

Треба да се земе во предвид зголемениот ризик од тромбоемболизам во бременоста, а особено во текот на 6-неделниот период на пуерпериум (За информации во врска со „Бременост и лактација“, видете дел 4.6).

Симптоми на ВТЕ (длабока венска тромбоза и пулмонална емболија)

При појава на симптомите, на корисничките им се советува да побараат итна медицинска помош и да го известат медицинскиот персонал дека тие користат КХК.

Во случај на длабока венска тромбоза (ДВТ), може да се појават следниве симптоми:

- еднострано отекување на ногата и/или на стапалото или надолжно по вена на ногата;
- болка или чувствителност на ногата што може да се почувствува само при стоене или одење;
- зголемена топлина на зафатената нога; црвена кожа или промена на боја на кожата на ногата.

Во случај на пулмонална емболија (ПЕ), може да се појават следните симптоми:

- ненадејна појава на необјаснето губење на здивот или брзо дишење;
- ненадејна кашлица, со можна појава на хемоптиза;
- остра болка во градите;
- тешка зашеметеност или вртоглавица;
- брзо или неправилно чукање на срцето.

Некои од овие симптоми (на пример, „останување без здив“, „кашлање“) се неспецифични и може да бидат погрешно протолкувани како почести или помалку сериозни настани (на пр. инфекции на респираторниот тракт).

Други знаци на васкуларна оклузија може да бидат ненадејни болки, како и оток и мала синкаста промена на бојата на екстремитетот.

Ако васкуларната оклузија се јави во окото, симптомите може да се движат од безболен заматен вид до губење на видот. Во некои случаи, губењето на видот се случува одеднаш.

Ризик од артериски тромбоемболизам (АТЕ)

Епидемиолошките студии ја поврзаа употребата на КХК со зголемен ризик од артериски тромбоемболизам (миокарден инфаркт) или цереброваскуларен настан (на пример, транзиторен исхемичен напад, мозочен удар). Артериските тромбоемболични настани може да бидат фатални.

Фактори на ризик за АТЕ

Ризикот од артериски тромбоемболички компликации или цереброваскуларни настани кај корисничките на КХК е зголемен кај жени со фактори на ризик (видете табела). Микрогинон 30 е контраиндициран кај жени со сериозни или повеќекратни фактори на ризик за АТЕ кои ги изложуваат на висок ризик од артериска тромбоза (видете дел 4.3). Ако жената има повеќе од еден фактор на ризик, можно е зголемувањето на ризикот да биде поголемо од збирот на индивидуалните фактори. Во овој случај, мора да се разгледа нејзиниот севкупен ризик. Ако односот помеѓу користа и ризикот е неповолен, не треба да се препишуваат никакви КХК (видете дел 4.3).

Табела: Фактори на ризик за АТЕ

Фактор на ризик	Забелешка
Постара возраст	Особено над 35-годишна возраст
Пушење	Жените треба да се советуваат да не пушат ако сакаат да користат КХК. За жените над 35 години кои продолжуваат да пушат, строго се препорачува да користат друг метод на контрацепција.
Хипертензија	
Гојазност (БМИ - индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Ризикот значително се зголемува со зголемување на БМИ. Особено важно кај жени со дополнителни фактори на ризик.
Семејна предиспозиција (било кој венски тромбоемболизам кај брат, сестра или кај родители, особено на релативно млада возраст, на пример, кај помлади	Ако постои сомневање за генетска предиспозиција, жената треба да биде упатена до специјалист за советување пред да се донесе одлука за користење на КХК.

од 50 години).	
Мигрена	Зголемувањето на фреквенцијата или сериозноста на мигрената при употреба на КХК (што може да претходи на цереброваскуларен настан) може да биде причина за итно прекинување.
Други болести поврзани со несакани васкуларни настани.	Дијабетес мелитус, хиперхомоцистеинемија, срцева валвуларна болест и атријална фибрилација, дислипотеинемија и системски лупус еритематозус.

Симптоми на АТЕ

На почетокот на симптомите, на жените им се советува да побараат итна медицинска помош и да го информираат сестринскиот персонал дека користат КХК.

Во случај на цереброваскуларен настан, може да се појават следниве симптоми:

- ненадејна вкочанетост или слабост на лицето, раката или ногата, особено на едната страна од телото;
- ненадејни тешкотии во одење, вртоглавица, губење на рамнотежа или проблеми при координација;
- ненадејна конфузија, тешкотии во зборувањето или разбирањето;
- ненадејни визуелни нарушувања во едното или двете очи;
- ненадејна, тешка или продолжена главоболка од непознато потекло;
- губење на свеста или несвестица со или без напад.

Транзиторните симптоми укажуваат на транзитoren исхемичен напад (TIA).

Во случај на миокарден инфаркт (MI), може да се појават следниве симптоми:

- болка, непријатност и притисок, тежина, чувство на стегане или тежина во градите, раката или под градната коска;
- непријатност што зрачи кон грбот, вилицата, вратот, раката или stomакот;
- подуеност, лошо варење или чувство на давење;
- потење, гадење, повраќање или вртоглавица;
- екстремна слабост, вознемиреност или останување без здив;
- забрзано или нерегуларно срцебиење.

Тумори

Некои епидемиолошки студии покажуваат дека долготрајната употреба на КОК е поврзана со зголемен ризик од карцином на грлото на матката. Сепак, сè уште постои несогласување во однос на степенот до кој ова откритие може да се припише и на сексуалното однесување и на други фактори, на пр. хуман папиломавирус (HPV).

Мета анализа базирана на 54 епидемиолошки студии покажа благо покачен ризик ($RR=1.24$) за појава на карцином на дојка кај жени кои користат КОК. Зголениот ризик се намалува постепено во тек на 10 години по прекин на употребата на КОК. Бидејќи карцином на дојка се јавува ретко кај жени под 40 годишна возраст, зголениот број на дијагностициран карцином на дојка кај жени кои користат или користеле КОК е мал во споредба со севкупниот ризик за карцином на дојка. Овие студии не покажуваат докази за причините.

Набљудуваниот зголемен ризик може да се должи на порана дијагноза на карцином на дојка кај корисничките, биолошките ефекти на КОК или дури и комбинацијата на двата фактори. Туморите дијагностицирани кај корисничките се чини дека се во порана клиничка фаза во однос на туморите дијагностицирани кај некорисничките.

Во ретки случаи, бенигни и уште поретко, малигни тумори на црниот дроб се забележани кај кориснички на КОК. Во поединечни случаи, овие тумори доведоа до животнo-загрозувачко интраабдоминално крварење. Доколку се појават тешки епигастрични непријатности, хепатомегалија или знаци на интраабдоминално крварење кај корисничките на орални контрацептиви, треба да се вклучи хепаталниот тумор во диференцијалните дијагностички размислувања.

Други нарушувања

Жените со хипертриглицеридемија или нивната позитивна фамилијарна историја можат да бидат изложени на зголемен ризик од развој на панкреатит при земање на КОК.

Иако мал пораст на крвниот притисок е забележан кај многу жени кои користат КОК, клинички релевантни покачувања на крвниот притисок се ретки. Само во овие ретки случаи е неопходно да се прекине употребата на КОК. До денес, не е воспоставена систематска поврзаност помеѓу земањето на КОК и клиничката хипертензија. Ако крвниот притисок постојано се покачува кај пациенти со претходно постоечка хипертензија, кои истовремено земаат орална контрацепција или ако постои значително зголемување на крвниот притисок и антихипертензивната терапија не покажува никаков ефект, во такви случаи мора да се прекине со КОК. Ако се смета дека е соодветно, употребата на КОК може да се продолжи веднаш штом вредностите на крвниот притисок се вратат во нормала со антихипертензивна терапија.

Следниве нарушувања може да се појават или да се влошат во текот на бременоста и за време на употребата на КОК, но не е можно да се докаже било каква поврзаност со употребата на КОК: холестатска жолтица и/или пруритус, холелитијаза, порфирија, системски лупус еритематозус, хемолитично-уремичен синдром, Сиденхајмова хореа; херпес гестационис, загуба на слухот поврзана со отосклероза, депресивно расположение.

Кај жени со наследен ангиоедем, егзогено администрираните естрогени може да предизвикаат или да ги влошат симптомите на наследен или стекнат ангиоедем.

Акутна или хронична дисфункција на црниот дроб може да бара прекин на употребата на КОК додека вредностите на хепаталната функција не се вратат во нормала. Повторувањето на холестатска жолтица и/или пруритус поврзан со холестаза што се случиле во претходната бременост или за време на претходна употреба на стероидните полови хормони, исто така, бара прекин на КОК.

Иако КОК може да има ефект врз периферната резистенција на инсулин и толеранција на гликоза, нема индикации за потреба од промена на терапевтскиот режим кај дијабетичарите при користење на КОК со ниски дози (<50 микрограми етинилестрадиол). Сепак, дијабетичарите мора внимателно да се следат особено за време на почетниот период на употреба на КОК.

Егзацербација на ендогена депресија, епилепсија, Кронова болест и улцеративен колитис е пријавена при употреба на КОК.

Депресивно расположение и депресија се добро познати несакани ефекти од употреба на хормонална контрацепција (види дел 4.8). Депресијата може да биде сериозна и е добро познат ризик фактор за суицидално однесување. Жените кои употребуваат хормонална контрацепција треба

да бидат советувани да се јават кај нивниот доктор во случај на промени во расположението и депресивно однесување, вклучително и кратко време по започнување на третманот.

Хлоаза повремено може да се јави за време на употребата на КОК, особено кај жени со историја на хлоазма гравидарум. Корисничките со оваа предиспозиција затоа треба да избегнуваат изложување на директна сончева светлина или ултравиолетова светлина при земање на КОК.

Овој лек содржи сахароза и лактоза. Пациентките со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза или фруктоза, дефицит на лактаза, гликозна-галактозна малапсорпција, дефицит на сахараза-изомалтаза, не треба да земаат Микрогинон 30.

Медицински преглед / консултации

Пред започнување или продолжување на третманот со Микрогинон 30, мора да се земе комплетна медицинска историја (вклучувајќи семејна историја) и да се исклучи бременоста. Крвниот притисок треба да се мери и да се изврши физички преглед, воден од контраиндикациите (видете дел 4.3) и предупредувања (видете дел 4.4). Важно е да се привлече вниманието на жената кон информациите за венска и артериска тромбоза, вклучувајќи го и ризикот од Микрогинон 30 во споредба со другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, познатите фактори на ризик и што да прават во случај на сомневање за тромбоза.

Исто така на корисничката треба да и биде наложено внимателно да го прочита упатството за пациентите и да го следи советот даден во истиот. Зачестеноста и природата на испитувањата треба да бидат во согласност со тековните упатства за испитување и поединечно приспособени кон жената. Корисничките треба да бидат информирани дека хормоналните контрацептиви не заштитуваат од ХИВ инфекции (СИДА) и други сексуално преносливи болести.

Намалена ефикасност

Ефикасноста на КОК може да биде намалена ако таблетите биле пропуштени, во случај на повраќање или дијареа или ако истовремено се земаат некои други лекови.

Неправилно крварење

При употреба на сите КОК, може да се случи неправилно крварење (крварење во дамки или пробивно крварење) особено во првите неколку месеци од употребата. Проценката на ваквото интерменструално крварење е значајно само по фазата на адаптација од околу три циклуси. Кај повеќе од 50% од корисничките на орални контрацептиви кои содржат етинилестрадиол/левоногестрел, во првите шест циклуси на третман биле забележани крварења (крварење во дамки или пробивно крварење).

Доколку таквото неправилно крварење продолжува или се јавува по претходно редовни циклуси, треба да се разгледаат нехормоналните причини и да се применат соодветни дијагностички мерки за да се исклучи малигнитетот или бременоста. Може да биде потребна и киретажа.

Кај некои кориснички може да не се појави псевдоменструално крварење за време на интервалот без таблети. Доколку КОК е земена како што е опишано во делот 4.2, бременоста е малку веројатна. Меѓутоа, ако таблетите не се земени како што е наведено, пред првото отсуство на псевдоменструално крварење или ако псевдоменструално крварење отсуствува по втор пат, бременоста мора дефинитивно да се исклучи пред да се продолжи со употреба на КОК.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Забелешка: За секој пропишан лек, треба да се разгледаат информациите за здравствените работници за можни интеракции.

Влијание на други лекови врз Микрогинон 30

Интеракции може да се појават кај лекови кои ги индицираат микрозомалните ензими. Ова може да резултира со зголемен клиренс на полови хормони и да доведе до пробивно крварење и/или неуспех на контрацепцијата.

Ензимска индукција може да се забележи по само неколку дена од третманот. Максималниот ефект од индукцијата на ензимите нормално се забележува по неколку недели. Ензим-индуцирачки ефект може да трае до 4 недели по завршувањето на терапијата.

Жените третирани со било кој од овие лекови треба привремено да го користат бариерниот метод или друг метод на контрацепција како дополнително на КОК. Бариерната метода мора да се користи во текот на целиот период за време на користење на овие лекови, како и до 28 дена по прекинот на третманот. Доколку е неопходно да се продолжи со земање на кој било од овие лекови по завршувањето на блистерот со КОК, земањето таблети од следниот блистер на КОК треба да се започне веднаш без вообичаениот интервал без таблети.

Намалена апсорпција: лекови кои го зголемуваат гастроинтестиналниот мотилитет, на пр. метоклопрамид, може да ја намали апсорпцијата на хормоните.

Супстанции кои го зголемуваат клиренсот на КОК (намалена ефикасност на КОК поради ензимска индукција), на пример:

Фенитоин, барбитурати, примидон, карбамазепин, рифампицин и можеби и окскарбазепин, топирамат, фелбамат и гризеофулвин. Билни препарати што содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) не треба да се користат истовремено со таблетите Микрогинон 30, бидејќи може да ја намалат ефикасноста на контрацепцијата на Микрогинон 30. Постојат извештаи за пробивно крварење и непланирани бремености. Ензим-индуцирачки ефект може да трае до две недели по прекинот на третманот со кантарион.

Супстанции со различни ефекти врз клиренсот на КОК, на пр. ритонавир, невирапин

Кога истовремено се администрираат со КОК, многу инхибитори на HIV/HCV протеаза и нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза може да ги зголемат или намалат концентрациите на естрогени и прогестогени во плазмата. Овие промени можат да бидат клинички релевантни во некои случаи.

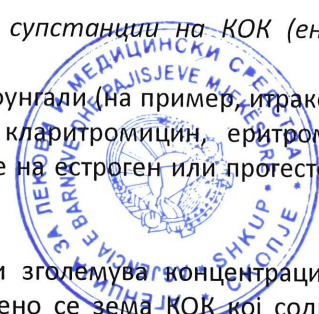
Супстанции кои ја зголемуваат концентрацијата на активни супстанции на КОК (ензимски инхибитори):

Моќните и умерени CYP3A4 инхибитори, како што се азолните антифунгали (на пример, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиди (на пример кларитромицин, еритромицин), дилтиазем и сок од грејпфрут, може да ги зголемат концентрациите на естроген или прогестоген во плазмата или и двете.

Еторикоксиб, во дози од 60 до 120 mg/ден, се покажа дека ги зголемува концентрациите на етинилестрадиол во плазмата за 1,4- или 1,6 пати, кога истовремено се зема КОК кој содржи 35 микрограми етинилестрадиол.

Влијание на КОК на други лекови

Тролеандомицин може да го зголеми ризикот од интрахепатична холестаза кога се администрира заедно со КОК.



КОК може да влијае на метаболизмот на други лекови. Зголемени концентрации на циклоспорин во плазмата биле забележани кај жени кои истовремено земаат орални контрацептиви. КОК може да го индуцира метаболизмот на ламотригин и оттаму да доведе до плазмени нивоа на ламотригин под терапевтскиот опсег.

In vitro, етинилестрадиол е реверзибилен инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, како и механизам-базиран инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. Во клиничките студии, употребата на хормонална контрацепција која содржи етинилестрадиол немала или довела само до мало зголемување на плазма концентрациите на CYP3A4 супстратите (на пример, мидазолам), додека плазма концентрациите на CYP1A2 супстратите биле малку (на пр. теофилин) или умерено (на пр. мелатонин и тизанидин) зголемени.

Фармакодинамски интеракции

За време на клиничките испитувања кај пациенти со инфекција со вирусот на хепатитис Ц (ХЦВ) третирани со омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, со или без рибавирин, покачувања на трансаминази (ALT) поголеми од 5 пати од горната граница на нормалата, се јавуваат значително почесто кај жени кои земале лекови кои содржат етинил естрадиол, како што се комбинирани хормонски контрацептиви. Дополнително, исто така, кај пациенти третирани со гликапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, забележано е зголемување на ALT кај жени кои користат лекови кои содржат етинилестрадиол, како што се комбинирани хормонски контрацептиви (види дел 4.3).

Затоа, корисничките на Микрогинон 30 мора да се префрлат на алтернативна метода на контрацепција (на пример, контрацепција само со прогестаген или нехормонски методи) пред да започне терапија со оваа комбинација на лекови. Со употребата на Микрогинон 30 може да се продолжи 2 недели по престанокот на користењето на оваа комбинација на лекови.

Други форми на интеракција

Лабораториски тестови

Употребата на стероидни контрацептиви може да влијае на резултатите од одредени лабораториски тестови, вклучувајќи ги и биохемиските параметри на црниот дроб, тироидната жлезда, надбубрежната и бубрежната функција, како и плазмени нивоа на (носечки) протеини (на пр. кортикостероидниот врзувачки глобулин и липиди/липопротеински фракции), параметри на јаглехидратен метаболизам, како и параметри на коагулација и фибринолиза. Сепак, овие промени обично остануваат во рамките на нормалниот опсег.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Микрогинон 30 не е индициран за време на бременост. Ако се појави бременост за време на употребата на Микрогинон 30 понатамошното користење мора веднаш да се прекине.

Во повеќето епидемиолошки студии, кај децата чиј мајки земале комбинирани орални контрацептиви пред бременоста не е најден зголемен ризик за малформации или било кој тератоген ефект кога комбинираните орални контрацептиви биле несакано земени во текот на раната бременост.

Доење



КОК може да влијае на лактацијата, бидејќи може да го намали количеството на мајчиното млеко и да го измени составот на истото. Затоа, употребата на КОК не се препорачува додека мајката целосно не престане со доењето на детето. Мали количини на контрацептивни стероиди и/или нивните метаболити може да се излучуваат во мајчиното млеко. Овие мали колични може негативно да влијаат врз новороденчето.

Треба да се разгледа зголемениот ВТЕ ризик во постпарталниот период пред повторна употреба по паузата во администрирањето (видете дел 4.2 и 4.4).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Микрогинон 30 нема или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчестите несакани реакции поврзани со употребата на комбинирани орални контрацептиви врз база на ЕЕ/ЛНГ се главоболка, крварење во трагови и интерменструално крварење.

Други несакани реакции пријавени кај корисничките на орални комбинирани хормонски контрацептиви кои содржат ЕЕ/ЛНГ, во кои спаѓа и Микрогинон 30, се:

Органски систем	Вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци)
Очни пореметувања			Интолеранција на контактни леќи	
Гастроинтестинални пореметувања	Гадење Болка во стомакот	Повраќање Пролив		
Пореметувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност	Влошување на симптомите на наследен и стекнат ангиоедем
Иследувања	Зголемување на тежината		Намалување на тежината	
Метаболни и нутритивни пореметувања		Задршка на течности		
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Мигрена		
Психијатриски пореметувања	Депресивно расположение Промена на расположението	Намалување на либидото	Зголемување на либидото	
Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките	Чувствителност на дојките мастодинија	Отекување на дојките	Секреција на млечни жлезди, вагинална секреција	



Кожни и поткожни пореметувања		Егзантем, уртикарија	Еритема нодозум Еритема мултиформе	
Васкуларни нарушувања			Венски тромбоемболизам (ВТЕ), Артериски тромбоемболизам (АТЕ)*	

* Наведен е најсоодветниот MedDRA термин (верзија 7.0) за да се опише одредена несакана реакција. Синоними или сродни термини не се наведени, но исто така треба да се земат предвид.

Опис на избрани несакани реакции

Кај кориснички на КХК, забележан е зголемен ризик од артериски и венски тромботични и тромбоемболични настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, мозочен удар, транзиторни исхемиски напади, венска тромбоза и белодробна емболија, за што подетално е дискутирано во дел 4.4.

Пријавени се следниве сериозни несакани дејства кај жени кои користат КОК и се опишани во дел 4.4:

- венски тромбоемболички нарушувања;
- артериски тромбоемболички нарушувања;
- карцином на матката;
- хипертензија;
- хипертриглицеридемија;
- ефекти врз периферната резистенција на инсулин и толеранција на гликоза;
- хепатални тумори;
- хепатална дисфункција;
- хлоазма;
- Кронова болест, улцеративен колитис;
- епилепсија;
- мигрена;
- ендометриоза, фиброиди на матката;
- порфирија;
- системски лупус еритематозус;
- херпес гестационис;
- Сиденхајмова хореа;
- хемолитично-уремичен синдром;
- холестатска жолтица;
- отосклероза.

Фреквенцијата на дијагноза на рак на дојка е малку зголемена кај корисниците на КОК. Бидејќи ракот на дојката ретко се јавува кај жени под 40 години, ризикот од рак на дојка е низок во споредба со севкупниот ризик. Не постои позната причинско-последична врска со употребата на КОК. За повеќе информации, видете ги делот 4.3 и 4.4.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св Кирил и Методиј бр.54 кат 1)или по електронски пат преку веб страна на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Не се забележани сериозни несакани ефекти при предозирање. Симптоми кои можат да се појават во овој случај се: гадење, повраќање и неочекувано крварење. Дури и девојките, кои ја немаат својата прва менструација и кои случајно го земале Микрогинон 30, можат да доживеат вагинално крварење. Не постои антидот. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група: прогестогени и естрогени, фиксни комбинации,
АТЦ код: G03AA07**

Контрацептивното дејство на КОК се заснова на интеракција на различни фактори. Најважните од овие фактори се инхибиција на овулацијата и промени во цервикалниот мукус.

Извршени се клинички испитувања на 2.498 жени на возраст меѓу 18 и 40 години. Индексот на Перл пресметан од овие испитувања изнесува 0,69 (95% интервал на доверба 0,30 - 1,36) врз основа на 15.026 циклуси.

5.2 Фармакокинетски својства

Левоноргестрел

Апсорпција

Левоноргестрел брзо и целосно се апсорбира по орална администрација. Максималната серумска концентрација на левоноргестрел од околу 2,3 ng/ml се постигнува околу 1,3 часа после ингестија. Биорасположивоста е речиси 100%.

Дистрибуција

Левоноргестрел се врзува за серумските албумини и врзувачкиот глобулин за полови хормони (SHBG). Само 1.1 % од вкупната серумска концентрација е во вид на слободен стероид, а околу 65% е специфично врзан за SHBG и околу 35% неспецифично врзан за албуминот. Етинилестрадиол-индуцираниот пораст на SHBG влијае на врзувањето на левоноргестрел за серумските протеини предизвикувајќи зголемување на SHBG врзаната фракција и намалување на албумин врзаната фракција. Волуменот на дистрибуција на левоноргестрел е околу 129 l по единечна доза.

Биотрансформација

Левоноргестрел интензивно се метаболизира. Главните метаболити во плазмата се неконјугирани и конјугирани форми на 3 α , 5 β -тетрахидро-левоноргестрел. Врз основа на *in vitro* и *in vivo* студии, CYP3A4 е главниот ензим вклучен во метаболизмот на левоноргестрел. Стапката на метаболички клиренс од серумот е приближно 1,0 ml/min/kg.

Елиминација

Серумските нивоа на левоноргестрел се намалуваат во две фази. Терминалната фаза се карактеризира со полуживот од приближно 25 часа.

Левоноргестрел не се излучува во непроменета форма. Неговите метаболити се екскретираат во уринарно билијарен однос 1:1. Полуживотот на екскреција на метаболити е околу 1 ден.

Стабилна состојба

За време на континуирана употреба на Микрогинон 30, нивоата на левоноргестрел во серумот се намалени за три пати и ја достигнуваат нивната стабилна состојба во текот на втората половина од циклусот на третманот. Фармакокинетиката на левоноргестрел е под влијание на нивоата на SHBG во серум, кои се зголемуваат за 1,5 до 1,6 пати за време на употребата на естрадиол. Оттука, стапката на клиренс од серумот и волуменот на дистрибуција во стабилна состојба се малку намалени (0,7 ml/min/kg или околу 100 литри).

Етинилестрадиол

Апсорпција

Етинилестрадиол брзо и целосно се апсорбира по орална администрација. Максимумот на серумските концентрации од околу 50 pg/ml се постигнува околу 1-2 часа по ингестија на таблети. За време на апсорпцијата и хепаталниот метаболизам, етинилестрадиолот интензивно се метаболизира, што доведува до средна орална биорасположивост од околу 45% (интериндивидуална варијација од околу 20-65%).

Дистрибуција

Етинилестрадиол е претежно (околу 98%), но не е специфично врзан за серумскиот албумин и предизвикува зголемување на серумските концентрации на SHBG. Волуменот на дистрибуција на етинилестрадиол е 2,8-8,6 l/kg.

Биотрансформација

Етинилестрадиолот главно се деградира со ентерален и хепатален метаболизам на првиот премин. Етинилестрадиолот и неговите оксидативни метаболити се главно конјугирани со глукуронид или сулфат. Стапката на метаболички клиренс е пријавена дека е 2,3-7 ml/min/kg.

Елиминација

Серумските нивоа на етинилестрадиол се намалуваат во две фази, кои се карактеризираат со полуживот од околу 1 час и 10-20 часа, соодветно.

Етинилестрадиолот не се излучува во непроменета форма. Метаболитите се излучуваат преку урината и жолчката со сооднос од 4:6. Полуживотот е приближно 1 ден.

Стабилна состојба

По континуирана употреба на Микрогинон 30, концентрацијата на етинилестрадиол во серумот се зголемува приближно двојно. Поради дневната администрација и променливиот полуживот во терминалната фаза на серумскиот клиренс, стабилна состојба се постигнува по околу 1 недела.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Предклиничките студии (за општа токсичност, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција) не откриле никакви индикации за понатамошни ефекти, освен оние кои веќе можат да се објаснат со познатиот хормонски профил на етинилестрадиол или левоноргестрел.

Сепак, треба да се смета дека половите стероиди можат да го промовираат растот на одредени хормонски-зависни ткива и тумори.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат, пченкарен скроб, повидон К25, талк, магнезиум стеарат (Европска фармакопеја)
[од растително потекло]

Обвивка на таблетата:

Сахароза, повидон К90, макрогол 6000, калциум карбонат, талк, 85% глицерол, восок од монтан гликол, титаниум диоксид (Е 171), жолт железен оксид (Е 172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Специјални мерки на претпазливост за складирање

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

21 таблета во блистер (ПВЦ/алуминиум)

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Таблетите што повеќе не ги употребувате не треба да се отстрануваат преку регионалниот систем за отпадни води. Ве молиме, однесете ги пакувањата во вашата аптека или прашајте го фармацевтот за информации за соодветни опции за отстранување. Овие мерки ќе помогнат да се заштити животната средина.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo, Љубљана, Претставништво Скопје
Антон Попов бр.1, лам.2, мез., локал 4

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-7111/13

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

28.11.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11.2023

