

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Minulet 75 mikrogrami/30 mikrogrami apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mikrogramus gestodēna un 30 mikrogramus etinilestradiola.
INN: Gestodenum, ethinylestradiolum

Palīgvielas:

katra apvalkotā tablete satur 37,43 mg laktozes monohidrāta un 19,66 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Minulet ir baltas, apaļas, bikonvekta, ar cukuru apvalkotas tabletes ar spīdīgu virsmu, kas paredzētas 21 dienu ilgām periodam.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Līdzeklis, lai izsargātos no grūtniecības.

4.2 Devas un lietošanas veids

Kā jālieto Minulet

Tabletes no 1 līdz 21 satur aktīvās vielas (aktīvās tabletes).

28 dienu iepakojumā baltās tabletes no 22. līdz 28. nesatur aktīvās vielas (neaktīvās tabletes).

Tabletes jālieto uz iepakojuma norādītajā secībā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā. Jālieto pa vienai aktīvai tabletei dienā 21 dienu pēc kārtas, pēc tam 7 dienas jālieto neaktīvās (placebo) tabletes vai jāievēro 7 dienu no tabletēm brīvs intervāls. Tabletes no katra nākamā iepakojuma jāsāk lietot nākamajā dienā pēc no tabletēm brīvā intervāla. Menstruācijai līdzīga asiņošana parasti sākas 2 - 3 dienas pēc pēdējās aktīvās tabletes lietošanas un var turpināties, kad jāsāk lietot nākošo iepakojumu.

Kā jāsāk lietot Minulet

Iepriekš nav lietoti citi hormonālās kontracepcijas līdzekļi (pēdējā mēneša laikā)

Minulet jāsāk lietot pirmajā sievietes dabiskā cikla dienā (tas ir pirmajā menstruālās asiņošanas dienā).

Ir pieļaujama Minulet lietošanas uzsākšana menstruālā cikla 2. līdz 7. dienā (piem., uzsākot svētdienā), taču pirmā cikla laikā tablešu lietošanas pirmajās septiņās dienās ieteicams papildus izmantot nehormonālos pretapaugļošanās līdzekļus (tādus kā prezervatīvs un spermicīdi).

Iepriekš lietots cits kombinētais perorālais kontracepcijas līdzeklis (KPKL)

Sievietei vajadzētu sākt lietot Minulet dienā pēc pēdējās iepriekšējā kombinēta perorālā kontracepcijas līdzekļa aktīvās tabletes, bet, vēlākais, dienu pēc iepriekšējo KPKL parastā no tabletēm brīvā vai placebo tablešu intervāla.

Progestīnu vien saturošu zāļu (tablešu, implantu, intrauterīnās spirāles [IUS], injekciju) nomaiņa

- Sievietes tikai progestīnu saturošu tablešu lietošanu var pārtraukt jebkurā dienā, un Minulet uzsākt lietot nākamajā dienā.
- Minulet lietošanu jāuzsāk tajā pašā dienā, kad tiek izņemts tikai progestīnu saturošs implants vai IUS.
- Minulet lietošanu jāuzsāk tajā pašā dienā, kad būtu jāveic nākamā tikai progestīnu saturošā injekcija.

Visos iepriekšminētajos gadījumos tablešu lietošanas pirmo 7 dienu laikā ieteicams papildus izmantot nehormonālās kontracepcijas metodi.

Pēc aborta grūtniecības pirmajā trimestrī

Minulet lietošanu var sākt nekavējoties. Nav nepieciešama papildus kontracepcijas metode.

Pēc dzemdībām

Tā kā periodā tūlīt pēc dzemdībām ir paaugstināts trombemboliju risks, sievietēm, kas nebaro bērnu ar krūti, Minulet lietošanu nevajadzētu sākt ātrāk kā 28 dienas pēc dzemdībām vai aborta, kurš noticis otrajā grūtniecības trimestrī. Sieviete jāinformē, ka pirmajās 7 Minulet lietošanas dienās papildus jālieto nehormonālā kontracepcijas metode. Tomēr, ja dzimumsakari jau ir uzsākti, pirms Minulet lietošanas jāizslēdz grūtniecības iespējamība, vai sievietei jā sagaida pirmā menstruālā asiņošana. Skatīt arī apakšpunktu 4.4 Venozās trombozes un trombembolijas un 4.6.

Ko darīt, ja aizmirsts lietot tabletes

Ja aktīvā tablete nav lietota, var būt samazināta kontraceptīvā līdzekļa efektivitāte, it sevišķi, ja aizmirstā tablete pagarina neaktīvo tablešu lietošanas intervālu.

- Ja nav lietota viena aktīvā tablete, bet nav pagājušas vairāk kā 12 stundas, tablete jālieto tiklīdz par to atceras. Turpmāk tabletes jālieto parastajā laikā.
- Ja nav lietota viena aktīvā tablete un ir pagājušas vairāk kā 12 stundas, vai aizmirstas lietot vairākas aktīvās tabletes, kontraceptīvā iedarbība var samazināties. Pēdējā aizmirstā tablete jālieto tūlīt, kā par to atceras, pat ja iznāk lietot divas tabletes vienā dienā. Turpmāk tabletes jālieto parastajā laikā. Nākošās 7 dienas papildus jālieto nehormonālā kontracepcijas metode.

Ja šo 7 dienu laikā, kamēr papildus tiek lietota nehormonāla kontracepcijas metode, beidzas aktīvās tabletes no tobrīd lietotā iepakojuma, aktīvās tabletes no nākamā iepakojuma jāsāk lietot nākošajā dienā pēc esošā iepakojuma aktīvo tablešu lietošanas pabeigšanas; no tabletēm brīvais intervāls jāizlaiž. Tas pasargās no pagarinātā tablešu lietošanas pārtraukuma izraisītā palielinātā ovulācijas riska iespējamības. Maz ticams, ka zāļu lietotājam menstruācijai līdzīga asiņošana būs sagaidāma līdz otrā iepakojuma tablešu lietošanas pabeigšanai, bet dažām sievietēm iespējama smērēšanās vai asiņošana aktīvo tablešu lietošanas dienās. Ja pēc otrā iepakojuma lietošanas pabeigšanas netiek novērota menstruācijai līdzīga asiņošana, pirms turpināt zāļu lietošanu, jāizslēdz grūtniecības iespējamība.

Norādījumi kuņģa-zarnu trakta traucējumu gadījumā

Ja 4 stundu laikā pēc Minulet tablešu lietošanas sākas vemšana vai caureja, aktīvās vielas var nebūt pilnībā absorbējušās. Jārīkojas līdzīgi kā gadījumā, ja aizmirsts lietot tableti, skatiet norādes sadaļā “Ko darīt, ja aizmirsts lietot tabletes”.

Nepieciešamā papildus aktīvā tablete jāņem no rezerves iepakojuma.

Kā aizkavēt menstruāciju

Lai aizkavētu menstruāciju, sievietei jāizlaiž no tabletēm brīvais intervāls un nekavējoties jāuzsāk nākamā Minulet iepakojuma lietošana. Sieviete var pagarināt ciklu, cik ilgi vēlās, līdz izlietotas visas jaunā iepakojuma tabletes. Cikla pagarinājuma laikā sievietei iespējama asiņošana vai smērēšanās. Pēc ierastā 7 dienu no tabletēm brīvā intervāla jāatsāk regulāra Minulet lietošana.

4.3 Kontrindikācijas

Minulet nedrīkst lietot šādos gadījumos:

paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no Minulet sastāvdaļām;
dziļo vēnu tromboze (esoša vai anamnēzē);
trombembolija (esoša vai anamnēzē);
cerebrovaskulāra vai koronāro artēriju slimība;
sirds vārstuļu patoloģija, kas var izraisīt trombu veidošanos;
sirds ritma traucējumi, kas var izraisīt trombu veidošanos;
iedzimtas vai iegūtas trombofilijas;
galvassāpes ar neiroloģiskiem simptomiem tādiem kā aura;
diabēts ar izmaiņām asinsvados;
nekontrolēta hipertensija;
krūts dziedzera karcinoma vai estrogēnatkarīgs audzējs, vai aizdomas par šādu saslimšanu;
aknu adenoma vai karcinoma, vai aktīva aknu slimība tik ilgi, kamēr aknu funkciju raksturlielumi nav normalizējušies;
neskaidras izcelsmes asiņošana no maksts;
pankreatīts (esošs vai anamnēzē), ja tas saistīts ar smagu hipertrigliceridēmiju;
grūtniecība vai aizdomas par to.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Šīs zāles satur laktozi un saharozi. Pacienti ar reti sastopamu galaktozes nepanesību, fruktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību anamnēzē šīs zāles nedrīkst lietot.

Smēķēšana palielina KPKL lietošanas izraisīto nopietno kardiovaskulāro blakusparādību risku. Risks pieaug, palielinoties sievietes vecumam un smēķēšanas intensitātei, tas ir paaugstināts sievietēm pēc 35 gadu vecuma. Sievietes, kas lieto KPKL, smēķēt nedrīkst.

Venozās un arteriālās trombozes un trombembolijas

KPKL lietošana ir saistīta ar paaugstinātu venozo un arteriālo trombožu un trombemboliju risku.

Jebkurai specifiskai estrogēnu/progestīnu kombinācijai jāizvēlas tāds dozēšanas režīms, kas satur vismazāko estrogēnu un progestīnu daudzumu, kas nodrošina nepieciešamo iedarbību un ir pēc iespējas piemērots konkrētai pacientei.

Venozās trombozes un trombembolijas

KPKL lietošana paaugstina venozās trombozes un trombemboliju risku.

Jebkura KPKL lietošana palielina venozās trombozes un trombemboliju riska iespējamību, salīdzinot ar sievietēm, kas kontracepciju nelieto. Sievietēm, kuras uzsāk lietot kombinētos perorālos kontraceptīvus

līdzekļus, trombozes un trombemboliju risks vienmēr ir lielāks to lietošanas pirmajā gadā. Šis paaugstinātais risks ir mazāks kā venozās trombozes un trombemboliju risks grūtniecības periodā, kad tas ir 60 gadījumi uz 100 000 sievietēm. Vēnu trombemboliju gadījumā letālu iznākumu novēro 1-2% gadījumu.

Balstoties uz epidemioloģiskajiem pētījumiem, venozo trombemboliju izplatība perorālo kontracepcijas līdzekļu ar zemu estrogēna devu (<50 mcg etinilestradiola) lietotāju vidū ir amplitūdā no 20 līdz 40 gadījumiem uz 100 000 sievietēm; riska aprēķins var atšķirties atkarībā no progestīna. Salīdzinot ar sievietēm, kas kontracepciju nelieto, no 5 līdz 10 gadījumiem uz 100 000 sievietēm.

Vairāku epidemioloģisko pētījumu rezultāti liecināja, ka sievietēm, kas lietoja etinilestradiolu (jo īpaši devā pa 30mcg) saturošus KPKL un progestīnus, tādus kā gestodēnu, bija paaugstināts venozo trombožu un trombemboliju risks, salīdzinot ar sievietēm, kuras lietoja KPKL, kas saturēja mazāk kā 50mcg etinilestradiola un progestīnu levonorgestrelu. Tomēr vairāki citi pētījumi neliecināja par šāda palielināta riska iespējamību.

KPKL, kas satur 30mcg etinilestradiola kombinācijā ar dezogestrelu vai gestodēnu, salīdzinot ar tādām, kas satur mazāk par 50mcg etinilestradiola kopā ar levonorgestrelu, tika aprēķināts, ka kopumā venozās trombozes un trombemboliju risks ir starp 1,5 un 2. Venozās trombozes un trombemboliju gadījumu biežums, lietojot hormonālos pretapaugļošanās līdzekļus, kas satur levonorgestrelu un mazāk par 50mcg etinilestradiola, bija 20 gadījumi uz 100 000 sievietēm. Minūlet gadījumā biežums bija apmēram 30-40 gadījumi uz 100 000 sievietēm, vai, attiecīgi, 10-20 papildus gadījumi uz 100 000 sievietēm.

Visa šī informācija jāņem vērā, ja tiek ordinēts KPKL. Izvēloties kontracepcijas metodi, jāņem vērā visa iepriekšminētā informācija.

Venozās trombozes un trombemboliju risks ir vēl jo lielāks sievietēm, kuras ir predisponētas uz venozām trombozēm un trombembolijām.

Nosacījumi, kas palielina venozo trombožu un trombemboliju risku:

- korpulence,
- operācijas vai trauma ar paaugstinātu trombožu risku,
- nesenā dzemdības vai aborts otrajā trimestrī,
- ilgstoša imobilizācija,
- pieaugot vecumam.

Ja iespējams, KPKL lietošana jāpārtrauc:

- četras nedēļas pirms un divas nedēļas pēc plānotas operācijas, kurā ir paaugstināts trombozes risks,
- ilgstošā imobilizācijas periodā.

Tā kā pēcdzemdību periods ir saistīts ar paaugstinātu trombemboliju risku, sievietēm, kas nebaro bērnu ar krūti, KPKL lietošanu nedrīkst uzsākt ātrāk kā 28 dienas pēc dzemdībām vai pēc aborta, kurš noticis otrajā grūtniecības trimestrī.

Arteriālas trombozes un trombembolijas

KPKL lietošana paaugstina arteriālu trombožu un trombemboliju risku. Tiek ziņots par miokarda infarkta un cerebrovaskulāriem traucējumiem (išēmisks un hemorāģisks insults, pārejoša išēmijas lēkme). Informācija par tīklenes asinsvadu trombozēm sniegta apakšpunktā „Redzes bojājumi”.

Arteriālu trombožu un trombemboliju gadījumu risks tāpat ir augstāks sievietēm ar pamata riska faktoriem anamnēzē.

Jāievēro piesardzība, ja KPKL tiek ordinēts sievietēm, kurām ir arteriālu trombožu un trombemboliju riska faktori anamnēzē.

Arteriālas trombozes un trombembolijas riska faktori, piemēram, ir:

- smēķēšana,
- hipertensija,
- hiperlipidēmija,
- korpulence,
- pieaugot vecumam.

Migrēnas pacientēm (īpaši migrēnas ar auru gadījumā) KPKL lietošana var paaugstināt insulta riska iespējamību (skatīt arī apakšpunktu Migrēna/galvassāpes turpinājumā).

Redzes bojājumi

Ir ziņojumi par tīklenes asinsvadu trombozēm, ko izraisījusi hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu lietošana, kas var izraisīt daļēju vai pilnīgu redzes zudumu. Ja tiek novēroti tādi simptomi kā redzes izmaiņas, sākas acs ābola izspiešanās uz āru vai diplopija, redzes nerva papillas tūska vai tīklenes asinsvadu bojājumi, KPKL lietošana jāpārtrauc nekavējoties un jāizvērtē cēlonis.

Asinsspiediens

Tiek ziņots par asinsspiediena paaugstināšanās gadījumiem sievietēm, kas lieto KPKL.

Sievietēm ar hipertensiju vai hipertensiju anamnēzē, vai ar hipertensiju saistītām slimībām (ieskaitot zināmas nieru slimības), labāk izvēlēties citas kontracepcijas metodes. Ja šādos gadījumos tiek lietoti KPKL, pacienti rekomendē rūpīgi novērot, un, ja novēro būtisku asinsspiediena paaugstināšanos, KPKL lietošana jāpārtrauc.

KPKL lietošana ir kontraindicēta sievietēm ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju. Skatīt apakšpunktu 4.3.

Reproduktīvo orgānu karcinoma

Dzemes kakla vēzis

Visnozīmīgākais dzemes kakla vēža riska faktors ir cilvēka papilomas vīrusa infekcija. Dažu pētījumu rezultāti liecina, ka dažām sievietēm KPKL lietošana var būt saistīta ar dzemes kakla intraepiteliālu audzēju vai invazīva dzemes kakla vēža attīstības riska paaugstināšanos.

Tomēr turpinās diskusijas par to, cik lielā mērā šo pētījumu rezultātus ietekmē dzimumdzīves atšķirības un citi faktori. Patoloģiskas dzimumorgānu asiņošanas gadījumā tā attiecīgi jādiagnosticē.

Krūts vēzis

54 epidemioloģisko pētījumu meta-analīžu rezultāti liecināja par nedaudz paaugstinātu relatīvo risku (1,24), diagnosticējot krūts vēzi sievietēm, kas lieto KPKL, salīdzinot ar tām, kas šīs zāles nekad nav lietojušas. Šis paaugstinātais risks pakāpeniski samazinās 10 gadu laikā pēc KPKL lietošanas pārtraukšanas. Šie pētījumi nesniedz pierādījumu par cēlonisko sakarību. Novērojumi par krūts vēža attīstības palielināto risku var būt tādēļ, ka KPKL lietotājām krūts vēzis tiek diagnosticēts agrāk (regulāro klīnisko novērojumu dēļ), KPKL bioloģiskās iedarbības dēļ, vai abu iepriekš minēto iemeslu dēļ. Par cik krūts vēzi retāk novēro sievietēm, kas jaunākas par 40 gadiem, papildus krūts vēža diagnozes gadījumu skaits patreizējām un nesenām KPKL lietotājām ir neliels, salīdzinot ar krūts vēža risku dzīves laikā. Krūts vēzis, kas diagnosticēts sievietēm, kas lietojušas KPKL, parasti ir agrīnākā klīniskās attīstības stadijā, salīdzinot ar sievietēm, kas šos līdzekļus nekad nav lietojušas.

Aknu audzēji/aknu slimības

Ļoti reti novēro ar KPKL lietošanu saistītas aknu adenomas, ārkārtīgi reti iespējamās hepatocelulārās karcinomas. Risks palielinās, pieaugot KPKL lietošanas ilgumam. Aknu adenomas plīsums var izraisīt nāves iestāšanos intraabdominālās asiņošanas dēļ.

Sievietēm ar KPKL lietošanu saistītām holestāzēm anamnēzē, vai sievietēm, kam holestāzes bijušas grūtniecības periodā, ir daudz lielāka iespējamība, ka KPKL lietošana varētu izraisīt holestāzi. Ja šādas pacientes lieto KPKL, viņas rūpīgi jānovēro un, ja attīstās holestāze, KPKL lietošana jāpārtrauc.

Ziņots par aknu šūnu bojājumiem sievietēm, kuras lieto KPKL. Ar medikamentu lietošanu saistītu aknu šūnu bojājumu agrīnas noteikšanas gadījumā medikamentu lietošanas pārtraukšana var samazināt aknu toksicitātes smagumu. Ja diagnosticēti aknu šūnu bojājumi, pārtrauciet lietot KPKL, izmantojiet nehormonālas kontracepcijas metodes un konsultējieties ar savu ārstu.

Akūtu vai hronisku aknu funkcijas traucējumu gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt KPKL lietošanu, kamēr aknu funkciju raksturlielumi nav normalizējušies.

Migrēna/galvassāpes

Migrēnas sākums vai paasināšanās, vai jauna tipa, periodisku vai smagu galvassāpju attīstības gadījumā KPKL lietošana jāpārtrauc un jānoskaidro to cēlonis.

Sievietēm ar migrēnu (īpaši migrēnu ar auru), kuras lieto KPKL, var būt paaugstināts insulta risks. Skatīt apakšpunktu 4.3.

Imūnsistēma

Angioneirotiskā tūska

Eksogēni estrogēni var izraisīt angioneirotiskās tūskas simptomu parādīšanos vai angioneirotiskās tūskas paasinājumu, jo īpaši sievietēm ar iedzimtu angioneirotisko tūska.

Piesardzība lietošanā

Medicīniskie izmeklējumi

Pirms KPKL ordinēšanas jāievāc pilnīga personas individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic vispārējā fiziskā stāvokļa izmeklēšana, ieskaitot asinsspiediena mērīšanu. Ja paciente bijusi seksuāli aktīva vai ja indicēts citādi, jāveic Papanicolaou (Pap) uztriepes tests.

KPKL lietošanas laikā būtu atkārtoti jāveic šādi izmeklējumi vismaz reizi gadā.

Ietekme uz ogļhidrātiem un lipīdiem

Ir ziņojumi par glikozes intoleranci KPKL lietotājām. Sievietes, kurām ir samazināta glikozes tolerance vai cukura diabēts, KPKL lietošanas laikā rūpīgi jānovēro. Skatīt apakšpunktu 4.3.

Nelielai daļai sieviešu PKL lietošanas laikā varētu novērot lipīdu līmeņa izmaiņas. Sievietēm ar nekontrolētu dislipidēmiju jālieto nehormonālā kontracepcijas metode. Nelielai daļai KPKL lietotāju var attīstīties pastāvīga hipertrigliceridēmija. Plazmas triglicerīdu līmeņa izmaiņas KPKL lietotājām var izraisīt pankreatītu vai citas komplikācijas.

Estrogēns palielina augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL holesterīns) līmeni asinīs, turpretim, lietojot daudzus progestīnu saturošus līdzekļus, tiek ziņots par ABL holesterīna līmeņa pazemināšanos. Daži progestīni var palielināt zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL holesterīns) līmeni un apgrūtināt hiperlipidēmijas kontroli. KPKL efekts ir atkarīgs no estrogēna un progestīna devu līdzsvarojuma, kā arī progestīna īpašībām un absolūtā daudzuma. Izvēloties KPKL, jāņem vērā abu hormonu saturs.

Sievietes, kurām tiek ārstēta hiperlipidēmija, rūpīgi jānovēro, ja tām tiek ordinēts KPKL.

Dzimumorgānu asiņošana

Dažām sievietēm var nebūt menstruācijai līdzīga asiņošana intervālā, kad tabletes netiek lietotas. Ja pirms pirmās nenotikušās menstruācijai līdzīgās asiņošanas KPKL nav ticis lietots saskaņā ar norādījumiem, vai

nav notikušas divas asiņošanas pēc kārtas, tablešu lietošana jāpārtrauc un jālieto cita nehormonālā kontracepcijas metode tik ilgi, kamēr nav izslēgta iespējamā grūtniecība.

Dažām sievietēm KPKL lietošanas laikā var būt starpmenstruāla asiņošana/smērēšanās, it īpaši pirmajos trīs lietošanas mēnešos. Ja šī asiņošana ir pastāvīga vai atkārtojas, jālieto nehormonāla kontracepcijas metode un jāveic adekvāti diagnostikas pasākumi. Ja tiek izslēgta patoloģija, problēmu var atrisināt, turpinot KPKL lietošanu, vai arī ordinējot cita sastāva zāles.

Dažām sievietēm var novērot amenoreju (iespējams ar anovulāciju) vai oligomenoreju periodā pēc zāļu lietošanas, it īpaši gadījumos, ja līdzīgi stāvokļi tikuši novēroti arī pirms zāļu lietošanas.

Depresija

Sievietes ar depresiju anamnēzē, kuras lieto KPKL, rūpīgi jānovēro, un zāļu lietošana jāpārtrauc gadījumos, ja depresija atkārtojas smagākā pakāpē. Pacientēm, kuras KPKL lietošanas laikā kļūst izteikti depresīvas, zāļu lietošana jāpārtrauc un jālieto alternatīva kontracepcijas metode, lai noskaidrotu, vai šie simptomi ir saistīti ar zāļu lietošanu.

Citi

Pacientes jāinformē, ka šo zāļu lietošana nepasargā no HIV infekcijas (AIDS) vai citām seksuāli transmisīvām slimībām.

Caureja un/vai vemšana var samazināt hormonu absorbciju, tāpēc samazinās to koncentrācija asinīs. Skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.5.

Pediatriskā populācija

KPKL drošība un efektivitāte ir pierādīta sievietēm reproduktīvajā vecumā. Šo zāļu lietošana nav indicēta pirms menstruāciju sākšanās.

Gados vecāki pacienti

KPKL lietošana nav indicēta sievietēm pēcmenopauzes vecumā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības rezultātā starp etinilestradiolu un citām aktīvām vielām var samazināties vai palielināties etinilestradiola koncentrācija asinīs.

Samazināta etinilestradiola koncentrācija serumā var palielināt ārkārtas asiņošanas iespējamību un menstruāciju neregularitāti, kā arī var samazināt KPKL iedarbību.

Vienlaicīgas etinilestradiolu saturošu zāļu un zāļu, kas var samazināt etinilestradiola koncentrāciju serumā lietošanas laikā, papildus regulārai Minulet lietošanai rekomendē izmantot arī nehormonālo kontracepcijas metodi (tādu kā prezervatīvi un spermicīdi). Ja gadījumā šādas aktīvās vielas saturošas zāles jālieto ilgstoši, jāņem vērā, ka KPKL nevar izmantot kā galveno kontracepcijas metodi.

Pēc zāļu, kuras samazina etinilestradiola koncentrāciju asinīs, lietošanas pārtraukšanas, vēl vismaz 7 dienas rekomendē lietot nehormonālo kontracepcijas metodi. Ilgāk papildus kontracepcijas līdzekļus iesaka lietot pēc zāļu, kuras var izraisīt aknu mikrosomālo enzīmu indukciju, lietošanas pārtraukšanas, kuras rezultātā samazinās etinilestradiola koncentrācija serumā. Dažreiz, atkarībā no devas, lietošanas ilguma un inducējošās vielas eliminācijas ilguma var paiet vairākas nedēļas līdz enzīmu indukcija pilnībā norimst.

Aktīvās vielas, kas var samazināt etinilestradiola koncentrāciju serumā:

- jebkura aktīvā viela, kas samazina kuņģa un zarnu trakta satura tranzīta laiku un, tādējādi, uzsūkšanos (piem., laksatīvie līdzekļi).
- Vielas, kas inducē aknu mikrosomālos enzīmus, tādas kā rifampicīns, rifabutīns, barbiturāti, primidons, fenilbutazons, fenitoīns, deksametazons, grizeofulvīns, topiramāts, daži proteāzes inhibitori, modafinils.
- *Hypericum perforatum* (asinszāle) un ritanovīrs* (iespējamās aknu mikrosomālo enzīmu indukcijas dēļ).
- Dažas antibiotikas (piemēram, ampicilīns un citi penicilīni, tetraciklīni), samazinot estrogēnu enterohepatisko cirkulāciju.

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt etinilestradiola koncentrāciju serumā:

- atorvastatīns.
- Sulfurēšanās konkurējošie inhibitori kuņģa un zarnu trakta sienā, tādi kā askorbīnskābe (C vitamīns) un paracetamols (acetaminofēns).
- Vielas, kas inhibē citohroma P 450 3A4 izoenzīmus, tādas kā indinavīrs, flukonazols un troleandomicīns*.

Troleandomicīns var palielināt intrahepatiskās holestāzes risku, ja to lieto vienlaicīgi ar KPKL.

Etinilestradiola un citu zāļu metabolisms kopā var inhibēt aknu mikrosomālos enzīmus, vai inducēt zāļu konjugāciju aknās, īpaši glikuronidāciju. Attiecīgi šādos gadījumos var palielināties (piemēram, ciklosporīna, teofilīna, kortikosteroīdu) vai samazināties (piemēram, lamotrigīna) koncentrācija plazmā un audos.

Zīņots, ka pacientiem, kurus ārstē ar flunarizīnu, perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana palielina galaktorejas risku.

Ordinējot zāles, jāņem vērā informācija par vienlaicīgu zāļu lietošanu, lai noteiktu iespējamās mijiedarbības reakcijas.

**Lai gan ritanovīrs ir citohroma P450 3A4 inhibitors, pierādījies, ka ritanovīra terapija samazina etinilestradiola koncentrāciju serumā. Skatīt iepriekš.*

Mijiedarbība ar laboratoriskajiem un cita veida diagnostikas izmeklējumiem

KPKL lietošana var izraisīt noteiktas fizioloģiskas izmaiņas, kas var atspoguļoties dažu laboratorisko testu rezultātos, tajā skaitā ietekmēt:

- aknu funkcijas bioķīmiskos parametrus (tajā skaitā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes samazināšanos), vairogdziedzera funkciju (kopējā T3 un T4 daudzuma pieaugums saistībā ar palielinātu TBG, samazināti brīvā T3 apmaiņas sveķi), virsnieru dziedzera funkciju (paaugstināts plazmas kortizola līmenis, paaugstināts kortizolu saistošā globulīna līmenis, samazināts dehidroepiandrosterona sulfāta (DHEAS) līmenis), un nieru funkciju (paaugstināts plazmas kreatinīna līmenis un kreatinīna klīrenss);
- (transporta) proteīnu līmenī plazmā, tādu kā kortikosteroīdu saistošā globulīna un lipīdu/lipoproteīnu frakcijas;
- ogļhidrātu vielmaiņas parametrus;
- koagulācijas un fibrinolīzes parametrus;
- folātu līmeņa asinīs samazinājumu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Grūtniecības iespēja ir jāizslēdz pirms Minulet lietošanas uzsākšanas. Ja grūtniecība iestājas KPKL lietošanas laikā, zāļu lietošana jāpārtrauc nekavējoties. No pieejamajiem datiem nav iespējams secināt, ka KPKL sastāvā esošais estrogēns un progestīns paaugstinātu augļa bojājumu risku, ja grūtniecība iestājas KPKL lietošanas laikā. Skatīt apakšpunktu 4.3.

Zīdīšanas periods

Neliels daudzums kontraceptīvo steroīdu un/vai metabolītu tika konstatēts mātes pienā un tika ziņots par dažām nevēlamām blakusparādībām bērnam, ieskaitot dzelti un krūšu palielināšanos. KPKL var ietekmēt zīdīšanu, jo tie var samazināt piena daudzumu un izmainīt tā sastāvu.

Parasti laikā, kamēr māte baro bērnu ar krūti, nerekomendē lietot KPKL.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Minulet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar pieņemtajiem sastopamības biežuma vērtēšanas kritērijiem:

Ļoti bieži: $\geq 1/10$

Bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Retāk: $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$

Reti: $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$

Ļoti reti: $< 1/10000$

(Nav zināmi) nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem

KPKL lietošana ir saistīta ar šādiem riskiem:

- paaugstinātu artēriju un vēnu trombozes un trombemboliju risku (skatīt arī 4.4 apakšpunktu „Venoas un arteriālās trombozes un trombembolijas”).
- Paaugstinātu dzemdes kakla intraepiteliālu audzēju veidošanās un vēža risku.
- Paaugstinātu krūts vēža diagnozes risku.
- Paaugstinātu labdabīgu aknu audzēju risku (piem., fokāla nodulāra hiperplāzija, aknu adenomas).

Orgānu sistēmu klase

Nevēlamā blakusparādība

Infekcijas un infestācijas

Bieži

Vaginīts, ieskaitot kandidozes

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Ļoti reti

Hepatocelulāras karcinomas

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti

Anafilaktiskās/anafilaktoīdās reakcijas, ieskaitot ļoti retus nātrienes gadījumus, angioneirotisko tūsku, un smagus elpošanas un asinsrites sistēmas simptomus
Sistēmiskā *lupus erythematosus* paasināšanās

Ļoti reti

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži

Svara izmaiņas (palielināšanās vai samazināšanās)

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība
Retāk	Seruma lipīdu līmeņa izmaiņas, ieskaitot hipertrigliceridēmiju; apetītes izmaiņas (palielināšanās vai samazināšanās)
Reti	Folātu līmeņa serumā samazināšanās*, glikozes nepanesība
Ļoti reti	Porfīrijas paasinājums
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Garastāvokļa maiņas, ieskaitot depresiju; izmaiņas libido
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, ieskaitot migrēnu
Bieži	Nervozitāte, reibonis
Ļoti reti	Horejas paasinājums
Acu bojājumi	
Reti	Kontaktlēcu nepanesība
Ļoti reti	N. opticus neirīts,** tīklenes asinsvadu trombozes
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Asinsspiediena paaugstināšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Vēnu varikozes paasināšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša; vemšana; sāpes vēderā
Retāk	Krampji vēderā; vēdera uzpūšanās
Ļoti reti	Pankreatīts; išēmisks kolīts
Nav zināmi	Zarnu iekaisuma slimības (Krona slimība, čūlainais kolīts)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Reti	Holestatiskā dzelte
Ļoti reti	Žultspūšļa slimības, ieskaitot žultsakmeņus***
Nav zināmi	aknu šūnu bojājumi (piemēram, hepatīts, patoloģiska aknu funkcija)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Akne
Retāk	Izsitumi; hloazmas (melazmas), kas var būt pastāvīgi; hirsutisms; alopēcija
Reti	<i>Erythema nodosum</i>
Ļoti reti	<i>Erythema multiforme</i>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hemolītiski urēmiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	

Orgānu sistēmu klase**Nevēlamā blakusparādība**

Ļoti bieži
Bieži

Ārpuskārtas asiņošana/smērēšanās
Krūšu sāpīgums, jutīgums, palielināšanās, sekrēcija, dismenoreja; menstruālās asiņošanas izmaiņas; izmaiņas dzemdes kakla ektropijā un sekrēcijā; amenoreja

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži

Šķidruma aizture, tūska

* Folātu līmenis serumā var tikt samazināts KPKL lietošanas rezultātā. Tas var būt klīniski svarīgi, ja sievietei grūtniecība iestājas tūlīt pēc KPKL lietošanas pārtraukšanas.

** N. opticus neirīts var izraisīt daļēju vai pilnīgu redzes zudumu.

*** KPKL var pasliktināt esošu žultspūšļa slimību un paātrināt šīs slimības veidošanos agrāk neslimojošām sievietēm.

4.9 Pārdozēšana

Perorālo kontracepcijas līdzekļu pārdozēšanas simptomi pieaugušajiem un bērniem var būt slikta dūša, vemšana, krūšu jutīgums, reibonis, sāpes vēderā, miegainība/nogurums; sievietēm var būt ārpuskārtas asiņošana. Specifiska antidota nav un turpmākā terapija ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, hormonāli pretapaugļošanās līdzekļi sistēmiskai lietošanai, progestagēni un estrogēni, fiksētas kombinācijas, ATĶ kods: G03AA10

Darbības veids

KPKL iedarbības rezultātā tiek nomākts gonadotropīns. Lai gan šīs darbības primārais mehānisms ir ovulācijas kavēšana, citas izmaiņas ietver dzemdes kakla gļotu izmaiņas (kuras apgrūtina spermas iekļūšanu dzemdē) un endometrijā (kuras samazina implantācijas iespējamību).

Lietojot KPKL konsekventi un pareizi, iespējamās neefektivitātes rādītājs ir 0,1% gadā. Tomēr neefektivitātes rādītāji tipiskas lietošanas gadījumā ir 5% gadā visu veidu perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem. Vairumā gadījumu kontracepcijas metožu efektivitāte atkarīga no lietošanas drošuma. Metodes neefektivitāte ir vairāk iespējama, ja KPKL tabletes tiek aizmirsts lietot.

Epidemioloģiskie pētījumi, kuros galvenokārt izmantoti KPKL, kas satur devas lielākas par 35 mikrogramiem etinilestradiola vai 50 mikrogramiem mestranola, liecina, ka ar KPKL lietošanu saistīti šādi nehormonāli ieguvumi veselībai.

Ietekme uz menstruācijām:

- uzlabojas menstruālā cikla regularitāte;
- samazinās asiņošanas apjoms un dzelzs deficīta anēmijas biežums;
- retāka dismenorejas rašanās.

Ietekme, kas saistīta ar ovulācijas kavēšanu:

- retāka funkcionālo olnīcas cistu veidošanās;
- mazāka ārpusdzemdes grūtniecības rašanās iespēja.

Citi nehormonāli ieguvumi veselībai:

- retāka krūts fibroadenomas un fibrocistisku traucējumu rašanās;
- retāka iegurņa iekaisuma slimību rašanās;
- retāka endometrija vēža rašanās;
- retāka olnīcu vēža rašanās;
- samazinās akne smaguma pakāpe.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Gestodēns

Uzsūkšanās:

Gestodēns ātri un pilnībā uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Tā biopieejamība pēc perorālas ordinēšanas ir gandrīz 99%. Maksimālā koncentrācija plazmā rodas apmēram pēc 1 stundas pēc reizes devas lietošanas.

Izkliede:

Serumā gestodēns galvenokārt (50-70%) saistās ar dzimumhormonus saistošo globulīnu (SHBG) un mazākā apjomā ar albumīnu. Tikai neliela gestodēna daļa (1-2%) ir nesaistītā veidā. Etinilestradiols izraisa SHBG palielināšanos, kā rezultātā palielinās ar SHBG saistītā frakcija un samazinās ar albumīnu saistītā frakcija. Atkārtotas lietošanas laikā plazmā tiek novērota gestodēna akumulāciju, stabila stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta ārstēšanas cikla otrajā pusē.

Metabolisms:

Gestodēns pilnībā metabolizējas, reducējoties ar 3-keto grupu un Δ -4 dubultsaiti, un nomācot hidroksilācijas norisi. Nav liecību par to, ka lietojot kopā ar etinilestradiolu, gestodēna klātbūtne atstātu būtisku ietekmi uz etinilestradiola kinētiku.

Eliminācija:

Gestodēna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 16-18 stundas. Gestodēna metabolīti daudz vairāk tiek izdalīti ar urīnu nekā ar fekālijām.

Etinilestradiols

Uzsūkšanās:

Etinilestradiols ātri un pilnībā uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Tā biopieejamība ir aptuveni 40-60%. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 1-2 stundās.

Izkliede:

Etinilestradiolam ir augsta saistība ar seruma olbaltumvielām (aptuveni 98%) un tās palielināšanos izraisa SHBG koncentrācija serumā. Stabila stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta ārstēšanas cikla otrajā pusē, kad zāļu līmenis serumā pieaug par aptuveni 30-50 %, salīdzinot ar vienu devu.

Metabolisms:

Etinilestradiols ir pakļauts presistēmiskajai konjugācijai (tievo zarnu gļotādā, aknās) un enterohepatiskajai cirkulācijai. Oksidatīvās reakcijas norit hidroksilācijas ceļā ar citohroma P450 enzīmiem. Veidojas arī daudz dažādi hidroksilētie un metilētie metabolīti, kuri ir brīvo metabolītu, kā arī glukuronīdu un sulfātu veidā.

Eliminācija:

Etinilestradiola līmenis serumā samazinās divās fāzēs. Etinilestradiola terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 16-18 stundas. Metabolīti lielākoties tiek izdalīti ar fekālijām, mazāk ar urīnu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem par risku cilvēkiem tika veikti abām zāļu sastāvdaļām, etinilestradiolam un levonorgestrelam, kā arī abu kombinācijai.

Sistēmiskās tolerances pētījumu laikā ar atkārtotām devām netika novērota iedarbība, kas varētu izraisīt negaidītu risku cilvēkiem.

Akūtās toksicitātes pētījumu rezultāti neliecināja par akūtām nevēlamām blakusparādībām, lietojot zāles neadekvāti vai lietojot vairākkārtējas kontraceptīvo līdzekļu dienas devas.

Ilgtermiņa atkārtotu devu toksicitātes pētījumi par iespējamo tumorogēnās aktivitātes vērtējumu neliecināja par kancerogenitātes potenciālu, lietojot zāļu terapeitiskās devas cilvēkiem. Tomēr jāņem vērā, ka dzimumhormoni var veicināt zināmu hormonatkarīgu audu vai audzēju augšanu.

Etinilestradiola embriotoksicitātes un teratogenitātes pētījumi un tā kombinācijas iedarbības novērtējums par dzīvnieku vecāku fertilitāti, augļa attīstību, laktāciju un reproduktīvo spēju neliecināja par nevēlamu blakusparādību risku cilvēkiem, lietojot rekomendētās devas. Gadījumā, ja zāles netīšām tikušas lietotas pēc grūtniecības iestāšanās, to lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

In vitro un *in vivo* veiktie pētījumi ar etinilestradiolu un gestodēnu neliecināja par mutagenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Povidons K-25

Magnija stearāts

Nātrijs kalcijs edetāts

Tabletes apvalks:

Saharoze

Kalcija karbonāts

Talks

Polietilēnglikols 6000

Povidons K-90

Montānglikolvasks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija folijas blisteri iepakojumā.

Katrā blisterā ir 21 balta ar cukuru apvalkota tablete.

Minulet pieejams iepakojumos pa 1x21, 3x21 un 6x21.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

99-0752

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

13.04.2005.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2010