

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flexyess 0,02 mg/3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,02 mg etinilestradiola (v obliki betadeksinijevega klatrata) in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov: laktoza 46 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta je svetlo rožnata, okrogla, na obeh straneh konveksna, na eni strani ima vtisnjeni črki "DS" v pravilnem šesterokotniku.

Premer tablete je 6 mm, debelina tablete je 3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Flexyess

Zdravilo Flexyess se lahko uporablja le skupaj z dozirnikom tablet Clyk. Dozirniki tablet bo uporabniki v pomoč pri režimu jemanja tablet.

Pred uporabo je treba natančno prebrati navodila za uporabo dozirnika tablet Clyk in ga shraniti za ponovno uporabo.

Za navodila kako pripraviti dozirnik Clyk za uporabo in kako sprostiti tableto, glejte poglavje 6.6.

Vsak dan je treba ob približno enakem času vzeti eno tableto, po potrebi z nekaj tekočine. Tablete je treba vedno jemati neprekinjeno vsaj 24 dni.

Zdravilo Flexyess tablete se lahko neprekinjeno jemlje do 120 dni, nato pa je treba narediti 4-dnevni premor brez jemanja tablet.

Jemanje tablet sestavljata dve fazi.

1. Obvezna faza (1. do 24. dan)

Na začetku jemanja zdravila Flexyess je treba tablete jemati neprekinjeno vsaj 24 dni.

Dozirnik Clyk bo naznanil kdaj se lahko začne 4-dnevni premor brez jemanja tablet. V prvih 24-dneh (obvezna faza) dozirnik tablet ne dovoli začeti 4-dnevnega premora brez jemanja tablet.

2. Prilagodljiva faza (25. do 120. dan)

Med 25–120. dnevom se lahko tablete jemlje neprekinjeno do največ 120 dne. V tem obdobju se lahko ženska sama odloči, kdaj bo imela 4-dnevni premor brez jemanja tablet.

Ta 4-dnevni premor brez jemanja tablet se lahko začne šele po 24-dnevnem neprekinjenem jemanju tablet.

V prilagodljivi fazi dozirnik tablet Clyk uporabnici omogoča, da kadarkoli začne 4-dnevni premor brez jemanja tablet.

4-dnevni premor brez jemanja tablet ne sme biti kasneje kot po 120 dneh neprekinjenega jemanja tablet. Premor brez jemanja tablet ne sme biti nikoli daljši kot 4 dni.

Dozirnik Clyk samodejno začne 4-dnevni premor brez jemanja tablet po 120 dneh neprekinjenega jemanja tablet.

V 4-dnevnem premoru brez jemanja tablet se običajno pojavi krvavitev, ki lahko traja še na začetku naslednjega ciklusa jemanja tablet.

Po vsakem 4-dnevnem premoru brez jemanja tablet se začne nov ciklus jemanja, ki traja najmanj 24 in največ 120 dni.

Po 4-dnevnem premoru brez jemanja tablet dozirnik tablet Clyk samodejno opozori uporabnico, da se je začel nov ciklus in da je spet treba jemati tablete redno vsak dan.

4-dnevni premor brez jemanja tablet ni mogoče začeti v obvezni fazi jemanja (tablete je treba jemati vsaj 24 dni).

Če se v prilagodljivi fazi (med 25–120. dnem) pojavi neprekinjena krvavitev in/ali izcedek tri dni zapored, je priporočljivo narediti 4-dnevni premor brez jemanja tablet. S tem se lahko zmanjša skupno število dni krvavitve.

Ta 4-dnevni premor brez jemanja tablet je dovoljen šele po 24-dnevnem neprekinjenem jemanju tablet.

Začetek jemanja zdravila Flexyess

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve). Jemanje lahko začne tudi 2 – 5. dan, toda med prvim ciklusom se prvih sedem dni jemanja tablet dodatno priporoča še uporaba pregradne kontracepcijske metode.

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet, nožničnega prstana ali transdermalnega obliža)

Če je mogoče naj ženska začne jemati zdravilo Flexyess na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilno učinkovino) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva oziroma najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu obdobja brez tablet oziroma obdobja tablet brez hormona njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Flexyess jemati po odstranitvi, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablet, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinoga dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Flexyess katerikoli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo Flexyess jemati takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Flexyess 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Flexyess jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom kombinirane peroralne kontracepcije izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Če ženska vzame katerokoli tableto **manj kot 24 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katerokoli tableto **več kot 24 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. priporočljivo je da traja premor brez jemanja tablet 4 dni; jemanja tablet se ne sme nikdar prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi svetovati naslednje:

- 1. do 7. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet ko je pozabila vzeti in bliže ko so obdobju brez jemanja tablet, večje je tveganje za zanositev.

- 8. do 24. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne pregradne kontracepcijske metode. Če tablete ni jemala pravilno ali je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da uporablja dodatno zaščito, dokler ni tablet jemala neprekinjeno vsaj 7 dni.

- 25. do 120. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je lahko veliko, zaradi možnega obdobja jemanja tablet brez hormona. S prilagoditvijo razporeda jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno. V nasprotnem primeru je ženski treba svetovati, da upošteva prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporablja še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ni vzela neprekinjeno vsaj 7 tablet zaporedoma.
2. Ženska se lahko odloči, da ima 4-dnevni premor brez jemanja tablet, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, in tako sproži odtegnitveno krvavitev, nato pa začne nov ciklus jemanja zdravila Flexyess.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju brez jemanja tablet ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo.

Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju tablete, ji je treba svetovati tako kot ko pozabi vzeti tablete in je opisano v poglavju 4.2. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora iz dozirnika vzeti potrebno dodatno tableto (tablete).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Flexyess je indicirana samo po menarhi.

Starostniki

Smiselno ni potrebno. Uporaba zdravila Flexyess ni indicirana po menopavzi.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Flexyess je kontraindicirano pri ženskah s hudo jetrno boleznijo. Glejte tudi poglavji 4.3 in 5.2.

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravilo Flexyess je kontraindicirano pri ženskah s hudo ledvično okvaro ali akutno ledvično odpovedjo. Glejte tudi poglavji 4.3 in 5.2.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov se ne sme uporabljati v primeru kateregakoli od spodaj naštetih stanj. Če se katero od teh stanj prvič pojavi med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- venska tromboza, prisotna ali v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- arterijska tromboza, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt), ali predhodna stanja (npr. angina pectoris in prehodna ishemična ataka)
- cerebrovaskularni dogodek, prisoten ali v anamnezi

- prisotnost hudih ali multiplih dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- podedovana ali pridobljena nagnjenost k venski ali arterijski trombozi, npr. rezistenca proti APC, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in prisotnost antifosfolipidnih protiteles (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo
- huda ledvična okvara ali akutna ledvična odpoved
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- anamneza napadov migrene z žariščnimi nevrološkimi znaki
- preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov zdravila Flexyess.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V primeru katerekoli od spodaj navedenih bolezni/dejavnikov tveganja je treba za vsako žensko pretehtati koristi uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov v primerjavi z možnimi tveganji. Preden se ženska odloči za kombinirano peroralno kontracepcijo se mora o tem pogovoriti z zdravnikom. V primeru stopnjevanja, poslabšanja ali prvega pojava katere od teh bolezni ali dejavnikov tveganja se mora ženska posvetovati z zdravnikom. Zdravnik naj oceni, ali je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva prekiniti.

- Bolezni obtočil

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive (KPK), je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri ženskah, ki jih ne uporabljajo. Povečano tveganje VTE je največje v prvem letu prve uporabe in sicer pri ženskah, ki so prvič začele uporabljati KPK in pri ženskah, ki so ponovno začele uporabljati KPK, po vsaj enomesečnem premoru brez jemanja kontracepcijskih tablet.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pogostnost VTE pri ženskah, ki nimajo znanih dejavnikov tveganja za VTE in uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive z nizkim odmerkom estrogena (< 0,05 mg etinilestradiola), od okoli 20 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel) do 40 primerov na 100.000 žensk-let (za kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden). To je primerljivo s 5 do 10 primerov na 100.000 žensk-let med neuporabnicami in 60 primerov na 100.000 nosečnosti. VTE se v 1 do 2 % primerov konča smrtno.

Epidemiološke študije so pokazale, da je tveganje za venske tromboembolije pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon, večje kot pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel (t.i. kontraceptive druge generacije) in je podobno tveganju, ki velja za peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden (t.i. kontraceptive tretje generacije).

V epidemioloških študijah so povezovali uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov tudi z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt, prehodna ishemična ataka).

Izredno redko so pri ženskah, ki so jemale kontracepcijske tablete, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah in arterijah. O tem, ali so ti zapleti povezani z jemanjem hormonskih kontraceptivov, ni enotnega mnenja.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih/trombemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnih dogodkov so:

- nenavadna bolečina in/ali oteklost ene noge
- nenadna huda bolečina v prsnem košu, ne glede na to, ali se širi v levo roko ali ne
- nenadno težko dihanje
- nenaden pojav kašlja
- vsak nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol
- nenadna delna ali popolna izguba vida
- diplopija
- nerazločno govorjenje ali afazija
- vrtoglavica
- kolaps z ali brez zariščnega epileptičnega napada
- šibkost ali zelo izrazita omrtvelost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa
- motorične motnje
- "akutni" abdomen.

Tveganje venskih trombemboličnih zapletov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. vensko trombembolijo pri bratu ali sestri ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- dolgotrajno imobilizacijo, večjo operacijo, vsako operacijo nog ali večjo poškodbo. V takšnih primerih je priporočljivo prekiniti jemanje kontracepcijskih tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti jemati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Če jemanje tablet ni prekinjeno vnaprej, je treba razmisliti o antitrombotični zaščiti.
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m²)
- o možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske trombembolije ni enotnega mnenja.

Tveganje arterijskih trombemboličnih zapletov ali cerebrovaskularnih dogodkov se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive povečuje s:

- starostjo
- kajenjem (ženskam po 35. letu je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo jemati kombinirane peroralne kontraceptive)
- dislipoproteinemijo
- hipertenzijo
- migreno
- debelostjo (indeks telesne mase več kot 30 kg/m²)
- pozitivno družinsko anamnezo (tj. arterijsko trombembolijo pri bratu ali sestri ali katerem od staršev v sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva napotiti po nasvet k specialistu.
- boleznijo srčnih zaklopk
- atrijsko fibrilacijo.

Kontraindikacijo lahko predstavlja tudi prisotnost enega resnega dejavnika tveganja ali več hkratnih dejavnikov tveganja za vensko oziroma arterijsko bolezen. Upoštevati je treba tudi možnost antikoagulantne zaščite. Ženske, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, je treba posebej opozoriti, da se morajo v primeru možnih simptomov tromboze posvetovati s svojim zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih

kontraceptivov prekiniti. Zaradi teratogenosti antikoagulantnega zdravljenja (kumarinov) se je treba odločiti za ustrezne druge kontracepcijske metode.

V puerperiju je treba upoštevati večje tveganje za pojav trombembolije (za informacije o uporabi med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6).

Med drugimi boleznimi, ki jih povezujejo z neugodnimi vplivi na ožilje, so sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Če se pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

- Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papilomavirusa (HPV), so še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialnodiagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Uporaba visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 mikrogramov etinilestradiola) zmanjša tveganje za raka endometrija in jajčnika. Če to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

- Druga stanja

Progesteragen v zdravilu Flexyess je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V kliničnem preskušanju so med jemanjem drospirenona pri nekaterih ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motenim delovanjem ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji treba med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu; to je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je

upravičeno takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva, lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, izguba sluha povezana z otosklerozo.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba jemanje kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (< 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno nadzorovati, zlasti na začetku jemanja.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov je opisano poslabšanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu in ultravijoličnemu sevanju.

Ena tableta tega zdravila vsebuje 46 mg laktoze. To morajo upoštevati bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ki so na dieti brez laktoze.

Zdravniški pregled/posvet

Predn ženska začne jemati zdravilo Flexyess ali pred ponovno uvedbo zdravila Flexyess, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko), izključiti nosečnost, izmeriti krvni tlak in opraviti klinični pregled predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva navodila. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da peroralni kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšan nadzor ciklusa

Prilagodljivi režim je zasnovan tako, da odloži mesečno krvavitev. Pri mnogih ženskah se namesto odložene mesečne krvavitve pojavi izcedek ali vmesna krvavitev. Začetek takšne krvavitve ni načrtovan in ga ni mogoče napovedati. Načrtuje se lahko le krvavitev zaradi odtegnitve hormonov, ki sledi 4-dnevni premoru brez jemanja tablet. Prilagodljiv režim jemanja zdravila Flexyess omogoča načrtovanje odtegnitvene krvavitve v prilagodljivi fazi med 25. in 120. dnevom ciklusa jemanja.

Kot pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavi neredna krvavitev (izcedek ali vmesna krvavitev) tudi v obvezni fazi ciklusa jemanja med 1. – 24. dnevom, predvsem v prvem mesecu uporabe. Zato je opredelitev vsake neredne krvavitve smiselno le po obdobju prilagajanja, ki traja približno tri mesece.

Če nepravilne krvavitve trajajo celo po začetku odtegnitvene krvavitve, tj. če so krvavitve po 4-dnevni premoru opazno daljše ali če so močnejše kot običajno, je treba pomisliti na možnost nehormonskih vzrokov krvavitve in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti postopki lahko vključujejo tudi kiretažo.

Možno je, da se pri nekaterih ženskah v premoru brez jemanja tablet odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Pri jemanju kombiniranega peroralnega kontraceptiva v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila ženska noseča. Če ženska pred prvo odtegnitveno krvavitvijo ni jemala kombiniranega peroralnega kontraceptiva v skladu s temi navodili ali ob izostanku prvih dveh krvavitev, je treba pred nadaljevanjem uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Odtegnitvena krvavitev se med jemanjem zdravila Flexyess ne pojavi vsake 4 tedne, temveč manj pogosto v intervalih do 120 dni (odvisno od tega, kdaj se uporabnica odloči za 4-dnevni premor brez jemanja tablet). Odsotnost odtegnitvene krvavitve ni znak nepričakovane nosečnosti in zato je nepričakovano nosečnost težko prepoznati. To je morda še posebej pomembno pri ženskah, ki uporabljajo zdravila s teratogenim učinkom. Čeprav ni verjetno, da bi ženska, ki jemlje zdravilo Flexyess po navodilih, zanosila, je treba vedno ko obstaja sum na nosečnost, opraviti test nosečnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Flexyess

Medsebojno delovanje peroralnih kontraceptivov in drugih zdravil lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcije. V literaturi so bila opisana naslednja medsebojna delovanja.

Jetrna presnova

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoina, barbituratov, primidona, karbamazepina, rifampicina, bosentana in zdravil proti HIV (ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi oksarbazepina, topiramata, felbamata, grizeofulvina in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Največja indukcija jetrnih encimov je opazna v 10 dneh in lahko traja še najmanj 4 tedne po prenehanju zdravljenja.

Vpliv na enterohepatični krvni obtok

Tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, kot so penicilini in tetraciklini, so poročali o neučinkovitosti kontracepcije. Mehanizem tega učinka ni znan.

Ravnanje

Ženske, kratkotrajno zdravljene s katero od omenjenih zdravilnih učinkovin ali skupin zdravil (zdravila, ki inducirajo jetrne encime) razen rifampicina, bi morale med sočasnim jemanjem takšnega zdravila in sedem dni po prenehanju njegovega jemanja poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Ženske, zdravljene z rifampicinom, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo ves čas zdravljenja in še 28 dni po koncu zdravljenja z rifampicinom.

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge zanesljive nehormonske kontracepcijske metode.

Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (razen rifampicina, glejte zgoraj), morajo uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo še sedem dni po prenehanju zdravljenja.

V času ko se uporablja pregradne kontracepcijske metode, jemanja tablet ni treba prekiniti s premorom brez jemanja tablet.

Glavni presnovki drospirenona v humani plazmi nastanejo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Vpliv zdravila Flexyess na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Glede na inhibicijske študije in vitro ter študije medsebojnega delovanja in vivo pri prostovoljkah, ki so jemale označen omeprazol, simvastatin in midazolam, je interakcija drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin malo verjetna.

- Druga medsebojna delovanja

Pri bolnicah brez ledvične okvare sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila Flexyess z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnosti renina v plazmi in plazemskega aldosterona, kar je posledica njegovega blagega antimineralokortikoidnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Flexyess se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Na nosečnost je treba pomisliti pri bolnicah, ki imajo simptome nosečnosti, posebno če niso upoštevale predpisanega režima jemanja. Če ženska med jemanjem zdravila Flexyess zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne

kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je med nosečnostjo nenamerno jemala kombinirane peroralne kontraceptive.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov med nosečnostjo ne dokazujejo dejanskega pojavljanja neželenih učinkov pri ljudeh.

Podatkov, ki so na voljo o jemanju zdravila Flexyess med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o njegovih negativnih učinkih na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Odtegnivena krvavitev se pri jemanju zdravila Flexyess običajno ne pojavi vsake 4 tedne, ampak redkeje, z intervali do 120 dni. Nepričakovano nosečnost je težko prepoznati. Če zaradi kateregakoli razloga pri ženski, ki jemlje zdravilo Flexyess obstaja sum na nosečnost, je treba opraviti test nosečnosti.

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne neha dojiti. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materinem mleku izloča majhna količina kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov, ki lahko vplivajo na otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so pri jemanju zdravila Flexyess poročali o neželenih učinkih, kot so navzea in bolečine v dojkah. Pojavili so se pri > 3 % uporabnic.

Nabolj resni neželeni učinki so arterijska in venska trombembolija, rak dojk in žariščna nodularna hipreplazija.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V spodnji preglednici so po pogostnostih navedeni neželeni učinki zdravila Yaz in vključujejo tudi neželene učinke o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Flexyess (n = 2623). V tistih primerih, ko so o neželenih učinkih poročali v preskušanjih obeh razvojnih programov, in je pogostnost neželenega učinka bila pogostejša pri zdravilu Flexyess, je navedena pogostnost pri zdravilu Flexyess.

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija trombocitemija	

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema			endokrine motnje	
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit anoreksija hiperkaliemija hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	čustvena labilnost depresija zmanjšan libido	živčnost zaspanost	anorgazmija nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica parestezije	vrtoглаvica tremor	
Očesne bolezni			konjunktivitis suhost oči očesne bolezni	
Srčne bolezni			tahikardija	
Žilne bolezni	migrena	varikozne vene hipertenzija	flebitis žilne bolezni epistaksa sinkopa	
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu bruhanje dispepsija flatulenca gastritis driska	povečanje trebuha prebavne motnje občutek napolnjenosti prebavil hiatusna hernija oralna kandidoza zaprtje suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika holecistitis	

Organski sistem (MedDRA, razl. 9.1)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni kože in podkožja		akne pruritus osip	kloazma ekcem alopecija akneiformni dermatitis suha koža nodozni eritem hipertrihoza kožne spremembe kožne strije kontaktni dermatitis fotosenzitivni dermatitis vozlički v koži	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu bolečine v okončinah mišični krči		
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah metroragija* amenoreja	nožnična kandidoza bolečine v predelu medenice povečanje dojk fibrocistične dojke krvavitve iz maternice/nožnice* izcedek iz spolovil valovi vročine vaginitis menstruacijske motnje dismenoreja hipomenoreja menoragija suhost nožnice sumljiv izvid brisa po Papanicolaou	disparevnija vulvovaginitis pokoitalna krvavitve odtegnitvena krvavitve ciste v dojkah hiperplazija dojk neoplazma dojke polip na materničnem vratu atrofija endometrija cista na jajčniku povečanje maternice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija močnejše znojenje edem (generaliziran edem, periferni edem, edem obraza)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

* neredne krvavitve običajno med nadaljevanjem zdravljenja minejo

Glede venskih trombombolij (globoka venska tromboza, pljučna embolija) in arterijskih trombombolij (miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek), raka dojk, žariščne nodularne hiperplazije (benigni tumor jeter) in migrene glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki z zelo nizko pogostnostjo ali neželeni učinki, ki se pojavijo pozno in za katere obstaja sum, da bi lahko bili povezani s skupino kombiniranih peroralnih kontraceptivov so navedeni spodaj. (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Tumorji

- Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov.
- jetrni tumorji (benigni in maligni)

Druga stanja

- nodozni eritem, multiformni eritem
- ženske s hipertrigliceridemijo (med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov je povečano tveganje za pankreatitis)
- hipertenzija
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, izguba sluha povezana z otosklerozo
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo simptome angioedema ali jih poslabšajo
- motnje delovanja jeter
- spremembe v toleranci za glukozo ali učinek na periferno inzulinsko rezistenco
- Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis
- kloazma
- preobčutljivost (tudi simptomi kot so osip, koprivnica)

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcije lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov, nekaterih antibiotikov) z peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem, zdravila Flexyess ni nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja tablet, ki vsebujejo hormone lahko pojavili navzea, bruhanje in pri mladih dekletih rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA12

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Flexyess in Evropski uniji/Kanadi in v ZDA so bili izračunani naslednji Pearl Indeksi:

Evropska unija/Kanada: Pearllov indeks za neuspešnost metode: 0,59 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,22)

Celotni Pearllov indeks za neuspešnost metode in nepravilno rabo: 0,63 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,24).

ZDA: Celotni Pearlov indeks za neuspešnost metode in nepravilno rabo: 1,65 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 2,65).

Kontracepcijski učinek zdravila Flexyess temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša preprečitev ovulacije in spremembe endometrija.

Zdravilo Flexyess je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogeno in blago antimineralokortikoidno. Ne deluje estrogeno, glukokortikoidno in antiglukokortikoidno, zato so farmakološke značilnosti drospirenona zelo podobne naravnemu hormonu progesteronu.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili, da blage antimineralokortikoidne lastnosti zdravila Yaz povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Zdravilo Flexyess je kombinirani peroralni kontraceptiv z fleksibilnim razširjenim režimom jemanja, ki temelji na običajnem kombiniranem peroralnem kontraceptivu Yaz, zato mora najkrajše neprekinjeno jemanje trajati 24 dni in obdobje brez jemanja tablet 4 dni.

Multicentrično odprto randomizirano preskušanje (EU/Kanada) na dveh vzporednih skupinah, v katerem so primerjali zdravilo Flexyess z zdravilom Yaz, je pokazalo, da je pri fleksibilnem režimu jemanja tablet, ko je obdobje brez krvavitev najdaljše, možno zmanjšati skupno število dni menstrualnih krvavitev na leto s srednjih 66 dni (Yaz) na 41 dni (Flexyess).

Glede učinkovitosti in varnosti zdravila Yaz pri ženskah z zmerno hudimi navadnimi aknami, sta bili izvedeni dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani preskušanja.

Po šestih mesecih zdravljenja se je pri zdravilu Flexyess v primerjavi s placebom pokazalo statistično značilno 15,6 % zmanjšanje vnetnih sprememb (49,3 % oz. 33,7 %), 18,5 % zmanjšanje nevnethnih sprememb (40,6 % oz. 22,1 %) in 16,5 % zmanjšanje skupnega števila sprememb (44,6 % oz. 28,1 %). Poleg tega je po lestvici ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*) oceni "čisto" ali "skoraj čisto" doseglo več žensk, 11,8 % (18,6 % oz. 6,8 %), ki so jemale zdravilo Yaz kot tistih, ki so jemale placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Drospirenon

Absorpcija

Po zaužitju se drospirenon hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 38 ng/ml, doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju posameznega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi koncentracija drospirenona upada s terminalnim razpolovnim časom 31 ur. Drospirenon je vezan na serumske albumine ter se ne veže na spolne hormone vežoč globulin (SHBG) ali kortikoide vežoč globulin (CBG). Samo 3 - 5 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne kot prosti steroid. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo drospirenona na beljakovine v serumu. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-

sulfat; oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon se neznatno presnovi s citokromom P450 3A4 in *in vitro* dokazano zavre ta encim ter citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

Izločanje

Hitrost izločanja drospirenona iz seruma je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se le v neznatni količini izloča nespremenjen. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v seču in blatu je približno 40 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

V ciklusu jemanja so največje serumske koncentracije drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja, približno 70 ng/ml, dosežene po 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se akumulira za približno faktor 2 – 3 kot posledica razmerja med končnim razpolovnim časom in intervali odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv ledvične okvare

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLcr] 50–80 ml/min) primerljiva tisti pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CLcr 30–50 ml/min) je bila koncentracija drospirenona v serumu v povprečju 37 % višja kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ženske z blago in zmerno ledvično okvaro so zdravljenje z drospirenonom dobro prenašale. Zdravljenje z drospirenonom ni klinično pomembno vplivalo na koncentracijo kalija v serumu.

Vpliv jetrne okvare

V študiji posameznega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano z značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega območja niti pri bolnikih s sladkorno boleznijo niti pri sočasnem zdravljenju s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki povzročita tveganje za hiperkaliemijo). Iz tega se lahko sklepa, da bolnice z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Med Japonkami in belkami niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona in etinilestradiola.

- Etinilestradiol

Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju posameznega odmerka. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je pri približno 25 % preiskovank zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola, pri drugih pa ni bilo sprememb.

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično veže na

serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Presnova

Etinilestradiol se predsystemsko konjugira v sluznici tankega črevesa in v jetrih. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči nespremenjen, je nepomemben. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 14 dneh neprekinjenega jemanja tablet. Koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 1,5 do 2,3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki so specifični za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah zdravila Flexyess, so pri plodih podgan opazili učinke na spolno diferenciacijo; teh učinkov niso opazili pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete:

hipromeloza (E464)

smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Uporabnost po odprtju: 40 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Takoj ko se vložek vzame iz pretisnega omota, ga je treba vstaviti v dozirnik tablet Clyk. Tablete je treba takoj začeti jemati.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Začetno pakiranje

1 x 30 filmsko obloženih tablet in dozirnik tablet

Polnilno pakiranje

1 x 30 filmsko obloženih tablet
 3 x 30 filmsko obloženih tablet
 4 x 30 filmsko obloženih tablet
 12 x 30 filmsko obloženih tablet

Filmsko obložene tablete so v vložku. En vložek vsebuje 30 svetlo rožnatih tablet in je pakiran v hladno stisnjen pretisni omot, izdelan iz dveh večplastnih folij (OPA/Al/PE).

Vložek je bel/prozoren in je sestavljen iz merilmetakrilat/akrilonitril/butadien/stiren polimera (MABS), polibutilen tereftalata (PBT) in polioksimetilena (POM).

Ohišje dozirnika (samo v začetnem paketu) je izdelano iz MABS z mehкими deli iz stiren/etilen/butilen/stiren blokkopolimera (SEBS). Odprtina za vložek v cevastem delu notranjega ohišja je izdelana iz mešanice poliarilamida in steklenih fiber.

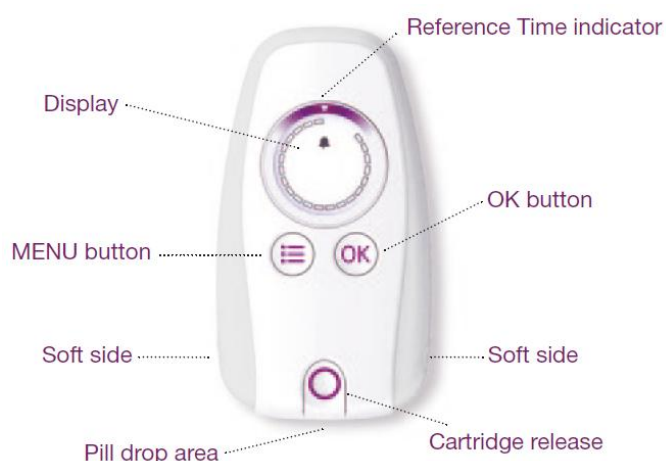
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Flexyess se lahko uporablja le skupaj z dozirnikom Clyk.

Pred in med uporabo dozirnika natančno preberite navodila za uporabo dozirnika.

Opis dozirnika



EN	SL
Display	zaslon
MENU button	gumb MENU
Soft side	mehek stranski del
Pill drop area	odprtina za sprostitvev tablete
Reference Time indicator	kazalec referenčnega časa
OK button	gumb OK
Soft side	mehek stranski del
Cartridge release	gumb za sprostitvev vložka

Kazalec referenčnega časa

Prikazuje čas, ko je treba vzeti tableto.

Zaslon

Prikazuje domačo stran in ostale strani MENU-ja.

Gumb MENU

Omogoča premikanje po straneh MENU-ja.

Gumb OK

Namenjen za potrditev, npr. začetka 4-dnevnega premora ali spremembe statusa zvočnega opomnika.

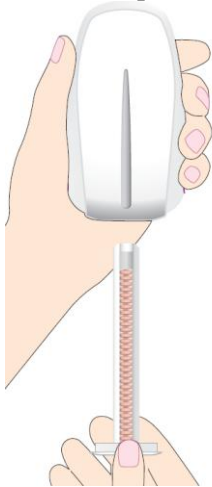
Najpomembnejše funkcije

Najpomembnejše funkcije dozirnika Clynk so opisane v hitrem vodiču.

Aktiviranje novega dozirnika tablet

Vložek (vsebuje 30 tablet) je treba TAKOJ ko se vzame iz ovojnine vstaviti v dozirnik tablet tj. ozek del vložka se potisne v dozirnik, dokler skozi okence na dozirniku ne vidite tablet v vložku (glejte sliko 1). Vložek je TREBA potisniti do konca.

Slika 1: Priprava dozirnika tablet za uporabo



Dozirnik bo samodejno zabeležil čas, ko bo sproščena prva tableta, tj. referenčni čas. Uporabnica mora zato

- zagotoviti, da vzame vložek iz pretisnega omota in ga vstavi v dozirnik na dan, ko želi začeti z jemanjem tablet,
- poskrbeti, da svojo prvo tableto sprosti in vzame ob času, ki ji bo ustrezal za vsakodnevno jemanje tablet.

Vsakih 24 ur bo na dozirniku prikazano da je čas za naslednjo tableto.

Sprostitev tablete

Za sprostitve tablete je treba z eno roko istočasno stisniti oba mehka stranska dela dozirnika in z drugo roko ujeti sproščeno tableto.

Menjava vložka

JAZMP-WS/038,IB/004-25.03.2013

Mehki deli

Tableta se sprosti s pritiskom na mehke stranske dele dozirnika.

Gumb za sprostitve vložka

Sprosti vložek s tabletami.

Odprtina za sprostitve tablet

Odprtina skozi katero se sprosti tableta.

Pri redni uporabi, se vložek lahko odstrani šele, ko je prazen. S pritiskom na gumb za sprostitve vložka, se prazen vložek sprosti. Dozirniki bo ohranili vse podatke o trenutnem ciklusu jemanja. Nov poln vložek se vstavi tako, kot je opisano zgoraj.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana

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

5363-I-359/13 (začetno pakiranje)
5363-I-360/13 (polnilno pakiranje)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

05.02.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.03.2013