

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pynrip 3 mg/0,02 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena rožnata filmsko obložena tableta (aktivna tableta) vsebuje 3 mg drospirenona in 0,02 mg etinilestradiola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 44 mg laktoze monohidrata.

Ena bela filmsko obložena tableta s placebom (neaktivna tableta) ne vsebuje učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Aktivna tableta je rožnata, okrogla, brez oznak, filmsko obložena tableta, s premerom 5,7 mm. Neaktivna tableta je bela, okrogla, brez oznak, filmsko obložena tableta, s premerom 5,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi, da se predpiše zdravilo Pynrip, je treba upoštevati trenutne dejavnike tveganja pri posamezni ženski, še posebej tiste za vensko trombembolijo (VTE), in kakšno je tveganje za VTE, povezano z zdravilom Pynrip v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi (KHK) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Pynrip

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času, po potrebi z malo tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete se jemljejo neprekinjeno. Jemati je treba eno tableto na dan, 28 zaporednih dni. Tablete iz naslednjega pakiranja je treba začeti jemati naslednji dan po zaužitju zadnje tablete iz prejšnjega pakiranja. Odtegnitvena krvavitev običajno nastopi 2. do 3. dan po začetku jemanja tablet s placebom (zadnja vrsta), mogoče pa je, da še traja po začetku jemanja tablet iz novega pakiranja.

Kako začeti jemati zdravilo Pynrip

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)
Tablete je treba začeti jemati 1. dan naravnega mesečnega cikla pri ženski (tj. na prvi dan mesečne krvavitve).
- Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)
Najbolje je, da ženska začne jemati zdravilo Pynrip dan po tem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje učinkovini) predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar najpozneje na dan po običajnemu premoru brez jemanja tablet oziroma po jemanju tablet s placebom predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je ženska predhodno uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj po možnosti začne uporabljati zdravilo Pynrip na dan odstranitve, najpozneje pa na dan, ko bi uporabila naslednji vaginalni obroček ali transdermalni obliž.
- Prehod z metode s samim progesteronom (tablet, ki vsebujejo samo progesteron, injekcij ali vsadka) ali z materničnega vložka (IUS), ki sprošča progesteron
Ženska lahko kadar koli preide s tablet, ki vsebujejo samo progesteron (z vsadka ali materničnega vložka na dan odstranitve, z injekcij pa na dan, ko naj bi prejela naslednjo injekcijo), v vseh teh primerih pa ji je treba svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet uporablja dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.
- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti
Ženska lahko začne jemati tablete takoj. Pri tem ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih metod.
- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti
Ženskam je treba svetovati, naj tablete začnejo jemati od 21 do 28 dni po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začnejo pozneje, jim je treba svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet uporabljajo dodatno pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska že imela spolne odnose, je treba pred začetkom uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost oziroma počakati na prvo menstruacijsko krvavitev.

Za ženske, ki dojijo, glejte poglavje 4.6.

Obravnavanje primerov pozabljenih tablet

Tablete v zadnji vrsti pretisnega omota so tablete s placebom, zato jih ni treba upoštevati, če jih ženska pozabi vzeti. Vendar pa jih mora zavreči, da pomotoma ne podaljša faze jemanja tablet s placebom. Naslednji nasveti se nanašajo samo na pozabljene aktivne tablete:

Če uporabnica pri jemanju tablete zamudi **manj kot 24 ur**, kontracepcijska zaščita ni zmanjšana. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, preostale tablete pa naj jemlje ob običajnem času.

Če uporabnica pri jemanju tablete zamudi **več kot 24 ur**, je kontracepcijska zaščita lahko zmanjšana. Pri obravnavanju pozabljenih tablet se lahko ravnamo po naslednjih dveh osnovnih pravilih:

1. Priporočeno obdobje brez jemanja hormonskih tablet je 4 dni. Jemanja tablet se nikoli ne sme prekiniti za več kot 7 zaporednih dni.
2. Za doseganje ustreznega zaviranja hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno 7-dnevno neprekinjeno jemanje tablet.

Skladno s tem se pri vsakdanji uporabi svetuje naslednje:

- 1.–7. dan
Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če mora pri tem vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času. Poleg tega mora naslednjih 7 dni uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo, na primer kondom. Če je v preteklih 7 dneh imela spolne odnose, je treba upoštevati možnost, da je prišlo do zanositve. Večje je število

pozabljenih tablet in bliže so fazi jemanja tablet s placebom, večje je tveganje nosečnosti.

- 8.–14. dan

Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če mora pri tem vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času. Če je uporabnica 7 dni pred prvo pozabljeno tableto jemala tablete pravilno, ji ni treba uporabiti dodatnih kontracepcijskih metod. Če je pozabila več kot eno tableto, ji je treba svetovati, naj še 7 dni po zadnji pozabljeni tableti uporablja dodatne kontracepcijske metode.

- 15.–24. dan

Nevarnost zmanjšane zanesljivosti je zelo velika zaradi bližajoče se faze jemanja tablet s placebom. Vendar pa je še vedno mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite, če se prilagodi jemanje tablet. Z uporabo ene izmed naslednjih dveh možnosti se lahko ženska izogne potrebi po dodatnih kontracepcijskih ukrepih, če je 7 dni pred prvo pozabljeno tableto jemala tablete pravilno. Če jih ni jemala pravilno, mora uporabiti prvo od obeh možnosti in naslednjih 7 dni uporabljati dodatne kontracepcijske metode.

1. Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če mora pri tem vzeti dve tableti hkrati. Nato naj jemlje tablete ob običajnem času, dokler ne porabi aktivnih tablet. 4 tablete s placebom iz zadnje vrste naj zavrže. Naslednji pretisni omot mora začeti jemati takoj. Uporabnica do konca jemanja aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota verjetno ne bo imela odtegnitvene krvavitve, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesne krvavitve ob dnevih, ko jemlje tablete.
2. Ženski se lahko svetuje tudi, naj preneha jemati aktivne tablete iz trenutnega pretisnega omota. Nato mora do 4 dni jemati placebo tablete iz zadnje vrste pretisnega omota, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, nato pa nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če je ženska pozabila vzeti tablete, nato pa se v fazi jemanja tablet s placebom ne pojavi odtegnitvena krvavitev, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Nasvet pri prebavnih težavah

Pri hudih prebavnih težavah (npr. bruhanju ali diareji) absorpcija morda ni bila popolna, zato mora ženska uporabiti dodatne kontracepcijske metode. Če ženska bruha v 3–4 urah po zaužitju aktivne tablete, mora novo (nadomestno) tableto vzeti čim prej. Novo tableto mora vzeti v 24 urah od običajnega časa jemanja, če je to mogoče. Če mine več kot 24 ur, velja nasvet za pozabljene tablete, naveden v poglavju 4.2 »Obravnavanje primerov pozabljenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto/dodatne tablete iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če ženska želi preložiti menstruacijsko krvavitev, mora nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Pynrip brez jemanja tablet s placebom iz trenutnega omota. Menstruacijo lahko odlaga, kolikor časa želi, dokler ne porabi vseh aktivnih tablet v drugem omotu. V času odloga se lahko pojavijo vmesne krvavitve ali krvavi madeži. Redno jemanje zdravila Pynrip se nato nadaljuje po fazi jemanja tablet s placebom.

Če želi ženska premakniti menstruacijsko krvavitev na drug dan v tednu, kot jo ima ob trenutnem razporedu jemanja tablet, se ji lahko svetuje, da skrajša prihodnjo fazo jemanja tablet s placebom za toliko dni, kolikor želi. Krajši je interval, večje je tveganje, da se odtegnitvena krvavitev ne bo pojavila ter da se bodo med jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota pojavile vmesne krvavitve in krvavi madeži (tako kot pri odlaganju menstruacijske krvavitve).

Način uporabe

za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstev (KHK) se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se med uporabo KHK katera koli od teh boleznih pojavi prvič, je treba takoj prenehati z jemanjem zdravila.

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Prisotnost venske tromboembolije (VTE) ali tveganja zanjo
 - Venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljena z antikoagulantami) ali VTE v anamnezi (npr. globoka venska tromboza (DVT – *deep venous thrombosis*) ali pljučna embolija (PE – *pulmonary embolism*)).
 - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski tromboemboliji, kot so rezistenca na aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S.
 - Večji kirurški poseg z dolgotrajno imobilizacijo (glejte poglavje 4.4).
 - Veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost arterijske tromboembolije (ATE) ali tveganja zanjo
 - Arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromalna stanja (npr. angina pectoris).
 - Cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodromalna stanja (npr. tranzitorna ishemična ataka, TIA).
 - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski tromboemboliji, kot so hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant).
 - Migrena s fokalnimi nevrološskimi simptomi v anamnezi.
 - Veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnosti enega resnega dejavnika tveganja, kot je:
 - sladkorna bolezen s simptomi na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija.
- Huda bolezen jeter, prisotna ali v anamnezi, dokler se vrednosti jetrnih preiskav ne vrnejo na normalne vrednosti.
- Huda insuficienca ledvic ali akutna odpoved ledvic.
- Tumori na jetrih, prisotni ali v anamnezi (benigni ali maligni).
- Znane maligne bolezni ali sum nanje (npr. spolnih organov ali dojk), zaradi vpliva steroidnih spolnih hormonov.
- Nediagnosticirana vaginalna krvavitev.
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero koli od stanj ali dejavnikov tveganja, navedenih v nadaljevanju, se je treba z žensko pogovoriti o primernosti zdravila Pynrip.

Ženski je treba svetovati, naj se v primeru poslabšanja ali prvega pojava katerega koli od navedenih stanj ali dejavnikov tveganja posvetuje z zdravnikom, ki bo presodil, ali je treba uporabo zdravila Pynrip prekiniti.

V primeru suma ali ugotovljene VTE oziroma ATE je treba prekiniti uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Ob začetku antikoagulacijskega zdravljenja je treba zaradi teratogenih učinkov antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) uvesti primerno drugo kontracepcijsko metodo.

- **Bolezni obtočil**

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

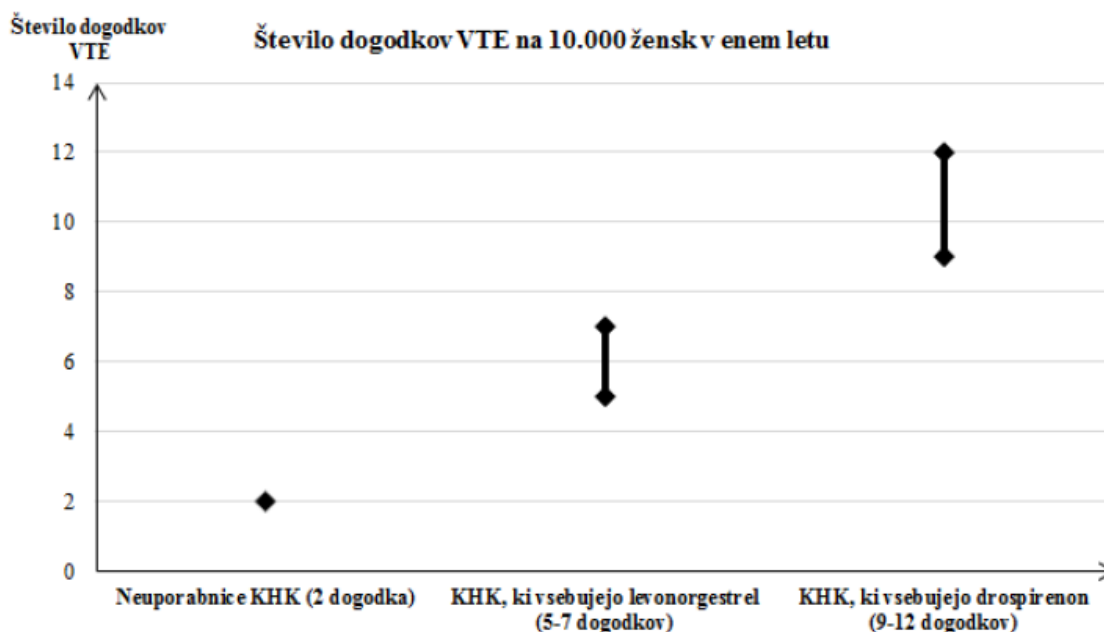
Uporaba katerega koli hormonskega kontraceptiva (KHK) poveča tveganje za nastanek venske trombembolije (VTE) v primerjavi z neuporabo KHK. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kakršno je tudi zdravilo Pynrip, je lahko stopnja tveganja tudi do dvakrat večja. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila razen tistih, ki imajo najmanjše tveganje za VTE, se sme sprejeti le po pogovoru z žensko, tako da razume tveganje za VTE med uporabo zdravila Pynrip, kako njeni trenutni dejavniki tveganja vplivajo na to tveganje in da je njeno tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo tudi nekateri dokazi, da se tveganje poveča v primeru ponovnega začetka uporabe KHK po premoru, ki je trajal 4 tedne ali več.**

Med ženskami, ki ne uporabljajo KHK in niso noseče, se VTE pojavi v obdobju enega leta pri približno 2 ženskah od 10.000 žensk. Kljub temu je pri vsaki posamezni ženski tveganje lahko veliko večje, odvisno od njenih osnovnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjujejo¹, da se VTE v enem letu pojavi pri 9 do 12 ženskah na 10.000 žensk, ki uporabljajo KHK, ki vsebujejo drospirenon; to je primerljivo s približno 6 ženskami², ki uporabljajo KHK, ki vsebujejo levonorgestrel.

V obeh primerih je število VTE na leto manjše od pričakovanega števila VTE pri ženskah med nosečnostjo in v obdobju po porodu.

VTE se v 1–2 % primerov lahko konča smrtno.



Izjemno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

¹ Ocene pojavnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

² Srednja vrednost območja 5–7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel, v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je

dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Pynrip je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več, kot je seštevek posameznih dejavnikov – v tem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Še posebej je pomembno, da se upošteva to tveganje, če so prisotni tudi drugi dejavniki tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opomba: Začasna imobilizacija, vključno z letalskimi poletmi, ki trajajo več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo tablet (v primeru načrtovanega kirurškega posega vsaj štiri tedne prej) in jih ponovno začeti uporabljati ne prej kot dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če uporaba zdravila Pynrip ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, še posebej v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.
Starost	Še posebej pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in še posebej v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije o nosečnosti in dojenju glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, naj poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi,
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo morda občuti le med stanjem ali hojo,
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože na nogi.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenaden pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja,
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo,
- ostro bolečino v prsnem košu,
- močan občutek lahke glave ali omotičnost,
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. »kratka sapa«, »kašljanje«) niso specifični, zato si jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikasto obarvane okončine.

Če pride do zapore v očesu, se simptomi lahko kažejo kot neboleča zameglitev vida, ki lahko napreduje vse do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorno ishemično atako, možgansko kap). Arterijski tromboembolični dogodki so lahko smrtni.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke je med uporabnicami kombiniranih hormonskih kontraceptivov večje pri ženskah z dejavniki tveganja (glejte preglednico). Uporaba zdravila Pynrip je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več, kot je seštevek posameznih dejavnikov – v tem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

<u>Dejavnik tveganja</u>	<u>Opomba</u>
Starost	Še posebej pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, stari več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je še posebej pomembno pri ženskah, ki imajo dodatne dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, še posebej v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, migrene pogosteje pojavljajo ali postanejo hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, naj poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa,
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije,
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem,
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih,
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga,
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta (MI) lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico,
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec,
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje,
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotičnost,
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo,
- hiter ali nereden srčni utrip.

• **Tumorji**

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to ugotovitev mogoče pripisati sočasnim učinkom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, npr. humanemu papilomavirusu (HPV), še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za diagnozo raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v 10 letih po prenehanju uporabe 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 podajajo dokazov za vzročno povezavo. 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 so kadar koli jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke praviloma odkrit v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki kombiniranih peroralnih kontraceptivov niso nikoli jemale.

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

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

• **Druga stanja**

Progestagen v zdravilu Pynrip je antagonist aldosterona, ki varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih ravni kalija. Vendar pa so v klinični študiji pri nekaterih bolnicah z blago ali zmerno okvaro ledvic, ki hkrati jemljejo zdravila, ki varčujejo s kalijem, med jemanjem drospirenona opazili rahlo, vendar nepomembno povečanje ravni kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motenim delovanjem ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu na zgornji meji referenčnega območja, priporočljivo med prvim ciklusom zdravljenja spremljati ravni kalija v serumu, kar 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 z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je to primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

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

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter, bo morda potrebno prenehati z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovita holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se pred tem pojavila že med nosečnostjo ali pri predhodni uporabi spolnih steroidov, je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati.

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

Poročali so, da je med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prišlo do poslabšanja endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonske kontracepcije. Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, da se v primerih sprememb razpoloženja in simptomov depresije, tudi tistih, ki se pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja, posvetujejo z zdravnikom.

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 ali ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravila Pynrip, se je treba seznaniti s celotno anamnezo (tudi družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, ki naj ga usmerjajo kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4). Žensko je treba opozoriti na informacije o venski in arterijski trombozi, vključno s tveganjem, ki spremlja zdravilo Pynrip, v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, s simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in z ukrepanjem v primeru suma na trombozo.

Ženski je treba naročiti tudi, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva dobljena navodila. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti po uveljavljenih smernicah za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženskam je treba pojasniti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbami z virusom HIV (AIDS) 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 aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, ki traja približno tri cikle.

Če neredne krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov, zato so v takem primeru indicirani ustrezni diagnostični postopki za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju jemanja tablet s placebom ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala kombinirani peroralni kontraceptiv skladno z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. V primeru, da ženska pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni jemala skladno s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, pa je treba pred nadaljnjim jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Ena aktivna tableta rožnate barve vsebuje 44 mg laktoze in ena neaktivna tableta bele barve vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

• Učinki drugih zdravil na zdravilo Pynrip

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar ima lahko za posledico povečan očistek spolnih hormonov, in kar lahko povzroči vmesne krvavitve in/ali neuspešnost kontracepcije.

Ukrepi

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali katero drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota KPK, je treba tablete s placebom zavreči in takoj začeti jemati aktivne kontracepcijske tablete iz naslednjega pretisnega

omota KPK.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Snovi, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitost KPK zaradi indukcije encimov), na primer:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila za zdravljenje HIV; ritonavir, nevirapin in efavirenz; in morda tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramid in zdravila, ki vsebujejo zeliščni pripravek iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*).

Snovi s spremenljivimi vplivi na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Kadar se uporabljajo sočasno s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaze in nenukleozidne reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami z zaviralci HCV, povečajo ali zmanjšajo koncentracije estrogena ali progestinov v plazmi. Skupni učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Zato se je treba seznaniti s podatki o sočasnem predpisovanju zdravil za zdravljenje HIV/HCV, da bi lahko prepoznali možna medsebojna delovanja in vsa s tem povezana priporočila. V primeru kakršnega koli dvoma morajo ženske, ki se zdravijo z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

Snovi, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zaviralci encimov):

Klinični pomen morebitnih interakcij z zaviralci encimov še ni znan.

Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije estrogena ali progestina ali obeh.

V študiji z večkratnim odmerjanjem kombinacije drospirenona (3 mg/dan)/etinilestradiola (0,02 mg/dan) je 10-dnevna sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola povečala AUC (0–24 h) drospirenona za 2,7-krat in etinilestradiola za 1,4-krat.

Ob sočasni uporabi etorikoksiba v odmerkih od 60 mg do 120 mg na dan s kombiniranim hormonskim kontraceptivom, ki vsebuje 0,035 mg etinilestradiola, se je plazemska koncentracija etinilestradiola povečala za 1,4-krat do 1,6-krat.

- **Učinki zdravila Pynrip na druga zdravila**

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Koncentracije teh zdravil v plazmi in tkivih se lahko skladno s tem povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

V študijah interakcij *in vivo* pri prostovoljkah, ki so prejemale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalni substrat, so ugotovili, da klinično pomembne interakcije drospirenona pri 3-miligramskih odmerkih s presnovo drugih učinkovin s citokromom P450 niso verjetne.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov encima CYP1A2, kar vodi v šibko (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih plazemskih koncentracij.

- **Farmakodinamične interakcije**

Med kliničnimi preskušanji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3).

Ženske, ki jemljejo zdravilo Pynrip, morajo zato pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil preiti na drugo metodo kontracepcije (npr. izključno progestagensko kontracepcijo ali nehormonske metode). Zdravilo Pynrip se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s temi kombinacijami zdravil.

Pri bolnicah brez insuficience ledvic sočasna uporaba drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ni imela pomembnega učinka na ravni kalija v serumu. Kljub temu sočasne uporabe zdravila Pynrip z antagonisti aldosterona ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem, niso raziskovali. V takem primeru je treba med prvim ciklusom zdravljenja preveriti raven kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- **Druge oblike interakcij**

Laboratorijske preiskave

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemijskimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic; na plazemske koncentracije (transportnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vezočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij; na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj razpona normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnost renina v plazmi in aldosterona v plazmi, ki ju inducira s svojo blago antimineralokortikoidno aktivnostjo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

To zdravilo ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo drospirenona/etinilestradiola zanosi, je treba njegovo uporabo takoj prekiniti. Obsežne epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo uporabljale KPK, ali teratogenih učinkov, če so matere nenamerno jemale KPK med nosečnostjo.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med brejestjo in laktacijo (glejte poglavje 5.3). Na podlagi teh podatkov, pridobljenih pri živalih, ni mogoče izključiti neželenih učinkov, povezanih s hormonskim delovanjem učinkovin. Vendar pa splošne izkušnje z uporabo KPK med nosečnostjo niso dale dokazov za dejanske neželene učinke pri človeku.

Podatki, ki so na voljo o uporabi kombinacije drospirenon/etinilestradiol med nosečnostjo, so preveč omejeni, da bi lahko sklepali o negativnih učinkih drospirenona/etinilestradiola na nosečnost, zdravje ploda ali zdravje novorojenca. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Pri ponovni uvedbi drospirenona/etinilestradiola je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne preneha dojiti. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materino mleko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

Plodnost

To zdravilo je indicirano za preprečevanje nosečnosti. Za informacije o povrnitvi plodnosti glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri uporabnicah KPK niso opazili nobenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Za resne neželene učinke kombiniranih peroralnih kontraceptivov glejte tudi poglavje 4.4. Med jemanjem drospirenona/etinilestradiola so poročali o spodnjih neželenih učinkih.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Pogostnosti so ocenjene glede na podatke iz kliničnih preskušanj. Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki zdravila, ki so bili povezani z uporabo drospirenona/etinilestradiola kot peroralnega kontraceptiva ali za zdravljenje zmerno hudih navadnih aken, po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA in izrazih MedDRA:

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost neželenih učinkov			
	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥10.000 do <1/1.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema			bolezen endokrinega sistema	
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit, anoreksija, hiperkaliemija, hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	čustvena labilnost	depresija, živčnost, somnolenca	anorgazmija, nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotičnost, parestezija	vrtočlavica, tremor	
Očesne bolezni			konjunktivitis, suhost oči, očesna bolezen	
Srčne bolezni			tahikardija	
Žilne bolezni		migrena, varikozne vene, hipertenzija	flebitis, žilna bolezen, epistaksa, sinkopa, venska trombembolija (VTE), arterijska trombembolija	

			(ATE)	
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu, bruhanje, dispepsija, flatulenca, gastritis, diareja	povečan obseg trebuha, bolezen prebavil, občutek polnosti prebavil, hiatusna hernija, oralna kandidoza, zaprtje, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika, holecistitis	
Bolezni kože in podkožja		akne, pruritus, izpuščaj	kloazma, ekcem, alopecija, akneiformni dermatitis, suha koža, nodozni eritem, hipertrichoza, kožna bolezen, kožne strije, kontaktni dermatitis, fotosenzitivni dermatitis, izbokline na 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 medenici, povečanje dojk, fibrocistične dojke, krvavitev iz maternice/nožnice*, izcedek iz spolovil, vročinski oblivi, vaginitis, menstrualna motnja, dismenoreja, hipomenoreja, menoragija, suhost nožnice, sumljiv izvid brisa PAP, zmanjšan libido	disparevnija, vulvovaginitis, krvavitev po spolnem odnosu, odtegnitvena krvavitev, cista dojke, hiperplazija dojk, neoplazma dojke, polip na materničnem vratu, atrofija endometrija, cista na jajčniku, povečanje maternice	
Splošne težave in spremembe na		astenija, povečano znojenje,	splošno slabo počutje	

mestu aplikacije		edem (generalizirani edem, periferni edem, edem obraza)		
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

*Neredne krvavitve med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi ponehajo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, med njimi tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so podrobneje opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo KPK, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venskih trombemboličnih motnjah,
- arterijskih trombemboličnih motnjah,
- hipertenziji,
- tumorjih na jetrih,
- pojavu ali poslabšanju bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnovi bolezni, ulceroznem kolitisu, epilepsiji, materničnih miomih, porfiriji, sistemskem eritematoznem lupusu, gestacijskemu herpesu, Sydenhamovi horei, hemolitično-uremičnem sindromu, holestatski zlatenici,
- kloazmi,
- pri akutnih ali kroničnih motnjah v delovanju jeter je včasih treba opustiti jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo,
- eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, zelo rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Vzročna povezava z uporabo KPK ni ugotovljena. Za več informacij glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcijske metode lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem drospirenona/etinilestradiola še ni. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih tablet lahko pojavili navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se lahko pojavi celo pri dekletih, ki še niso imele menarhe, če nehote vzamejo to zdravilo. Antidota ni, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil; progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks za neuspešnost metode: 0,41 (zgornji dvostranski 95-odstotni interval zaupanja: 0,85). Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95-odstotni interval zaupanja: 1,30).

Mehanizem delovanja

Kontracepcijski učinek drospirenona/etinilestradiola temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih sta najpomembnejša zavrtje ovulacije in spremembe endometrija.

Farmakodinamični učinek

V študiji zaviranja ovulacije, ki je potekala 3 cikle, so primerjali drospirenon 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg v 24-dnevnom in 21-dnevnom režimu zdravljenja; razvoj foliklov je bil močnejše zavrt pri 24-dnevnom režimu zdravljenja. Po načrtno uvedenih napakah v odmerjanju v tretjem ciklusu zdravljenja je bila aktivnost jajčnikov, vključno z ubežnimi ovulacijami, prisotna v večjem deležu pri ženskah, ki so bile na 21-dnevnom režimu zdravljenja, v primerjavi z ženskami, ki so bile na 24-dnevnom režimu zdravljenja. Aktivnost jajčnikov se je pri 91,8 % žensk, ki so bile na 24-dnevnom režimu zdravljenja, povrnila na raven pred zdravljenjem že v prvem ciklusu po zdravljenju.

Klinična učinkovitost in varnost

To zdravilo je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogeno in blago antimineralokortikoidno. Estrogene, glukokortikoidne in antiglukokortikoidne aktivnosti nima. Zaradi tega je farmakološki profil drospirenona zelo podoben farmakološkemu profilu naravnega hormona progesterona.

V kliničnih študijah so ugotovili, da blage antimineralokortikoidne lastnosti drospirenona/etinilestradiola povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Da bi ocenili učinkovitost in varnost drospirenona/etinilestradiola pri ženskah z zmerno hudimi navadnimi aknami, so izvedli dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebo kontrolirani študiji.

V primerjavi s placebo se je po šestih mesecih zdravljenja z drospirenonom/etinilestradiolom statistično značilno zmanjšalo število vnetnih lezij za 15,6 % (49,3 % v primerjavi s 33,7 %), nevnetnih lezij za 18,5 % (40,6 % v primerjavi z 22,1 %) in skupno število lezij za 16,5 % (44,6 % v primerjavi z 28,1 %). Poleg tega je večji odstotek žensk dosegel oceni »čista koža« ali »skoraj čista koža«, in sicer 11,8 % (18,6 % v primerjavi s 6,8 %), vrednoteno z lestvico ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- **Drospirenon**

Absorpcija

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

Porazdelitev

Po peroralni uporabi koncentracija drospirenona v serumu upada s končnim razpolovnim časom 31 ur. Drospirenon je vezan na serumski albumin in se ne veže na spolne hormone vezoči globulin (SHBG - *sex hormone binding globulin*) ali kortikoide vezoči globulin (CBG - *corticoid binding globulin*). Samo 3–5 % celotne koncentracije učinkovine v serumu je prisotne v obliki prostega steroida. 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 obsežno presnavlja. Glavna presnovka v plazmi sta kislinska oblika drospirenona, ki nastane z razprtjem laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, ki nastane z redukcijo in naknadno sulfatacijo. Drospirenon se tudi oksidativno presnavlja s pomočjo CYP3A4.

In vitro lahko drospirenon šibko do zmerno zavira encime citokroma P450, kot so CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Hitrost presnovnega očistka drospirenona v serumu je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. V nespremenjeni obliki se drospirenon izloča le v sledih. Presnovki drospirenona se izločajo z blatom in urinom v razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov z urinom in blatom je približno 40 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje serumske koncentracije drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja približno 70 ng/ml, dosežene po približno 8 dneh zdravljenja. Zaradi razmerja med končnim razpolovnim časom in intervalom odmerjanja se ravni drospirenona v serumu povečajo za približno trikrat.

Posebne populacije

Vpliv ledvične okvare

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina CLcr, 50–80 ml/min) primerljiva s tisto 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 jemanje drospirenona dobro prenašale. Zdravljenje z drospirenonom ni klinično pomembno vplivalo na koncentracijo kalija v serumu.

Vpliv jetrne okvare

V študiji enkratnih odmerkov 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 s kakršno koli očitno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega razpona niti v primeru sladkorne bolezni in sočasnega zdravljenja s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki lahko povečata nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da uporabnice z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona ali etinilestradiola med Japonkami in belkami niso opazili.

- **Etinilestradiol**

Absorpcija

Etinilestradiol se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Po uporabi enkratnega odmerka se največja koncentracija v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1–2 urah. 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 sproži povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se v veliki meri presnovi med prvim prehodom skozi jetra in črevesje. Etinilestradiol se primarno presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, vendar nastaja širok spekter hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot kongujati z glukuronidi in sulfati. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

In vitro je etinilestradiol reverzibilni zaviralec CYP2C19, CYP1A1 in CYP1A2 ter zaviralec mehanizma delovanja CYP3A4/5, CYP2C8 in CYP2J2.

Izločanje

Etinilestradiol se v nespremenjeni obliki izloča v zanemarljivi količini. Razmerje izločanja presnovkov etinilestradiola z urinom in blatom je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja, ravni etinilestradiola v serumu pa se povečajo za približno 2,0- do 2,3-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na učinke, povezane z znanimi farmakološkimi učinki. V študijah vpliva na razmnoževanje pri živalih so opazili embriotoksične in fetotoksične učinke, za katere velja, da so vrstno specifični. Pri izpostavljenostih, ki presegajo izpostavljenost pri uporabnicah drospirenona/etinilestradiola, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodih podgan, ne pa tudi pri opicah. Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da pri etinilestradiolu in drospirenonu obstaja potencial za tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne filmsko obložene tablete (rožnate):

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
predgelirani škrob
povidon

premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry II Pink (delno hidrolizirani polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172))

Neaktivne filmsko obložene tablete (bele):

Jedro tablete:

brezvodna laktoza
povidon
magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry II White (polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija.

En pretisni omot vsebuje 24 filmsko obloženih tablet rožnate barve v 1., 2., 3. in 4. vrsti ter 4 filmsko obložene tablete bele barve s placebom v 4. vrsti.

Kartonska škatla vsebuje en pretisni omot z 28 tabletami (24 rožnatimi in 4 belimi tabletami), samolepilni trak z oznakami za dneve v tednu in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/19/02585/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 4. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 7. 2023