

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Etinilestradiol/drospirenon Lek 0,03 mg/3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rumene tablete (aktivne tablete):

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,03 mg etinilestradiola in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 62 mg laktoze monohidrata.

Bele tablete (tablete s placebom)

Tableta ne vsebuje zdravilnih učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivne tablete: rumene, okrogle, filmsko obložene tablete.

Tablete s placebom: bele, okrogle filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času, po potrebi z malo tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete se jemlje 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 predhodnega 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 Etinilestradiol/drospirenon Lek

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Tablete je treba začeti jemati prvi dan naravnega menstrualnega cikla pri ženski (tj. na prvi dan menstrualne krvavitve).

- Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)

Najbolje je, da ženska začne jemati zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek predvidoma dan po tem, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnja tableto, ki vsebuje zdravilni učinkovini) predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar najpozneje na dan po običajnemu premoru brez jemanja tablet oziroma po jemanju placebo tablet predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je ženska predhodno uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj po možnosti začne uporabljati zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek na dan odstranitve, najpozneje pa na dan, ko bi uporabila naslednji vaginalni obroček ali transdermalni obliž.

- Prehod z metode s samim progesteronom (tablete, injekcije ali vsadka) ali z intrauterinoga sistema (IUS), ki sprošča progesteron

Ženska lahko kadarkoli preide s tablet, ki vsebujejo samo progesteron (z vsadka ali intrauterinoga sistema na dan odstranitve, z injekcijo pa na dan, ko naj bi prejela naslednjo injekcijo), v vseh teh primerih pa ji je treba svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne tablete jemati takoj. Pri tem ji ni treba uporabiti 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 dodatno uporabljajo pregradno kontracepcijsko metodo. Če pa je ženska že imela spolne odnose, je treba pred začetkom uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva nosečnost izključiti oziroma mora počakati na prvo menstruacijo.

Za ženske, ki dojijo, glejte poglavje 4.6.

Obnavljanje 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 nenamerno ne podaljša faze jemanja tablet s placebom.

Naslednji nasveti se nanašajo samo na pozabljene aktivne tablete (1. do 3. vrsta v pretisnem omotu):

Če uporabnica pri jemanju tablete zamudi **manj kot 12 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 12 ur**, je kontracepcijska zaščita lahko zmanjšana. Pri obravnavanju pozabljenih tablet lahko upošteva naslednji dve osnovni pravili:

1. jemanja tablet ne sme nikoli 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. teden**

Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če mora pri tem vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje 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, obstaja možnost zanositve. Večje je število pozabljenih tablet in bližje so fazi jemanja tablet s placebom, večje je tveganje nosečnosti.

- **2. teden**

Uporabnica naj vzame zadnjo pozabljeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če mora pri tem vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje jemanje 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 previdnostne ukrepe.

- **3. teden**

Nevarnost zmanjšane zanesljivosti je neizogibna zaradi bližajoče se 7-dnevne faze jemanja tablet s placebom.

Če se prilagodi jemanje tablet, je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Z upoštevanjem ene izmed naslednjih 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 upoštevati prvi dve možnosti in uporabiti dodatne kontracepcijske ukrepe v naslednjih 7 dneh.

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. 7 tablet iz zadnje vrste (tablet s placebom) naj zavrže. Naslednji pretisni omot mora začeti jemati takoj. Uporabnica do konca jemanja aktivnih tablet iz drugega 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 7 dni jemati tablete iz zadnje vrste pretisnega omota (tablete s placebom), vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, nato pa nadaljevati jemanje 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) morda absorpcija 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 vzeto čim prej. Novo tableto mora vzeti v 12 urah po običajnem času jemanja, če je to mogoče. Če mine več kot 12 ur, velja nasvet za pozabljene tablete, naveden v poglavju 4.2. Če ženska ne želi spremeniti običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno/-e tableto/-e iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če ženska želi preložiti menstruacijo, mora nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek 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 Etinilestradiol/drospirenon Lek se nato nadaljuje po fazi jemanja tablet s placebom.

Če želi ženska premakniti menstruacijo na drug dan v tednu, kot jo ima sicer 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 omota pojavile vmesne krvavitve in krvavi madeži (tako kot pri odlaganju menstruacije).

Pediatrična populacija

Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek je indicirano samo po menarhi. Na osnovi epidemioloških podatkov, ki so jih zbrali pri več kot 2000 mladostnicah, starih pod 18 let, ni nobenih podatkov, ki bi kazali, da sta varnost in učinkovitost pri tej mladi skupini drugačni kot pri ženskah, starih nad 18 let.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (KHK) se ne sme uporabljati, pri naslednjih stanjih. Če se med uporabo KHK katero koli od teh stanj pojavi prvič, je treba jemanje zdravila prenehati takoj:

- Prisotna venska tromboembolija (VTE) ali tveganje zanjo
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljena z antikoagulant) 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)
- Prisotna arterijska tromboembolija (ATE) ali tveganje 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 trombemboliji, kot so hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
- migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
- veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi večih 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 normalno vrednost;
- Huda insuficienca ledvic ali akutna odpoved ledvic;
- Tumorji 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;
- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

- Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba z žensko pogovoriti o ustreznosti zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek.
- Ženski je treba svetovati, da naj se v primeru poslabšanja ali prvega pojava katerega od navedenih stanj ali dejavnikov tveganja posvetuje z zdravnikom, ki bo presodil, ali je treba uporabo zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek 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 alternativno kontracepcijsko metodo.
- Motnje krvnega obtoka

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

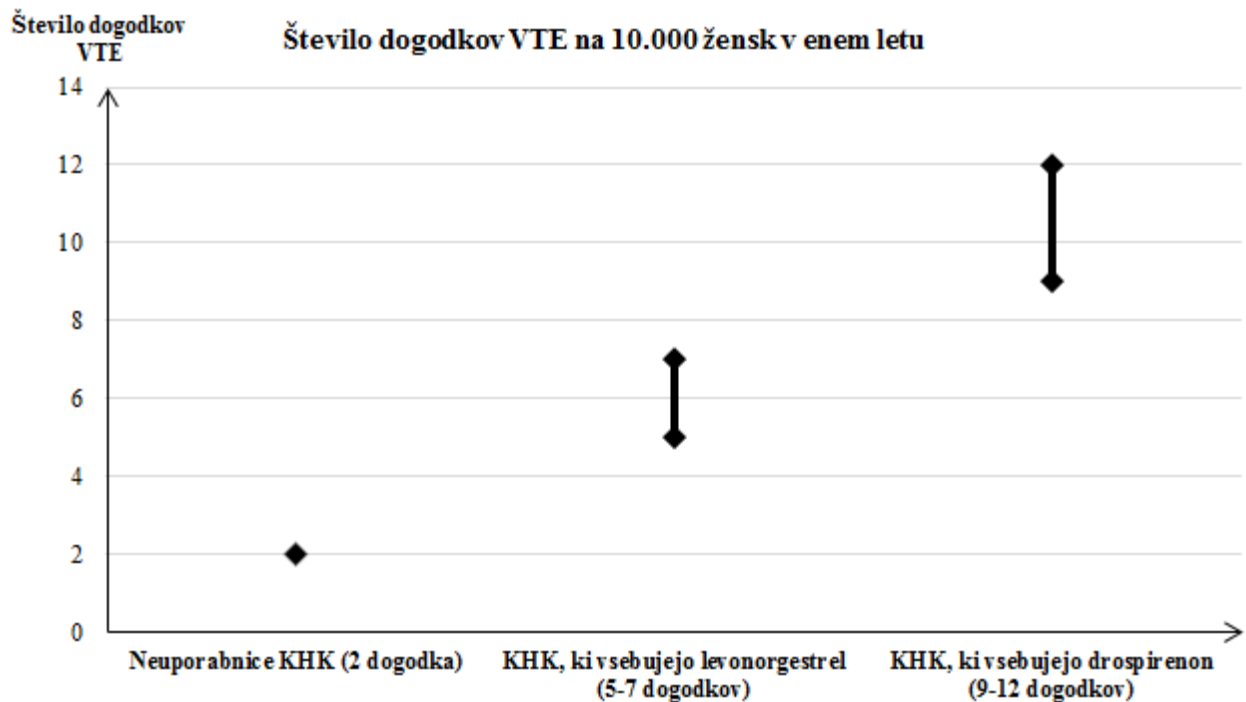
Uporaba katerega koli hormonskega kontraceptiva (KHK) poveča tveganje za nastanek venske tromboembolije (VTE) v primerjavi z ženskami, ki KHK ne uporabljajo. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kakršno je tudi zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek, je lahko stopnja tveganja tudi do dvakrat večja. Za uporabo katerega koli zdravila razen tistih, ki imajo najmanjše tveganje za VTE, se je treba odločiti le po pogovoru z žensko, da razume tveganje za VTE med uporabo zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek, 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 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 pojavi v enem letu pri 9 do 12 ženskah na 10.000 žensk, ki uporabljajo KHK, ki vsebujejo drospirenon; to je primerljivo s približno 62 ženskami, ki uporabljajo KHK, ki vsebujejo levonogestrel.

V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot je pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo in v obdobju po porodu.

VTE je lahko usodna v 1-2 % primerov.



Izredno redko so o nastanku tromboze pri uporabnicah KHK poročali tudi v drugih krvnih žilah, npr. v jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah KHK se lahko bistveno poveča pri ženski z dodatnimi dejavniki tveganja, zlasti, če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek je kontraindicirano, če ima ženska več dejavnikov tveganja, zaradi katerih je njeno tveganje za vensko trombozo veliko (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, je lahko povečanje tveganja večje od seštevka posameznih dejavnikov - v takšnem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje za VTE. Če je ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji negativno, se KHK ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
-------------------	--------

¹ Te incidence so bile ocenjene na podlagi skupnih podatkov epidemiološke študije, z uporabo relativnih tveganj za različne izdelke v primerjavi s KHK, ki vsebujejo levonogestrel.

² Srednja točka razpona 5-7 na 10.000 žensk na leto uporabe, na podlagi relativnega tveganja za KHK, ki vsebujejo levonogestrel, v primerjavi z neuporabo približno 2,3 do 3,6.

Debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno povečuje. Posebej pomembno je upoštevati, če obstajajo še drugi dejavniki tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški poseg, vsak kirurški poseg na nogah ali v predelu medenice, nevrokirurška operacija ali večja poškodba Opomba: Tudi začasna imobilizacija, vključno s potovanjem z letalom, ki traja > 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE zlasti pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.	V takšnih okoliščinah je uporabo kontracepcijskih tablet/transdermalnih obližev/vaginalnih obročkov priporočljivo prekiniti (v primeru načrtovane operacije vsaj štiri tedne prej) in jo ponovno začeti šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečitev neželene nosečnosti je treba uporabiti drug način kontracepcije. Če uporaba zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek ni predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, še zlasti v razmeroma zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerih koli KHK napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna bolezen črevesja (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in bolezen srpastih celic
Naraščajoča starost	Zlasti nad 35 let

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

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

Simptomi VTE (globoke venske tromboze in pljučne embolije)

Ženski je treba naročiti, naj v primeru simptomov poišče nujno zdravniško pomoč in zdravstvenemu delavcu pove, da jemlje KHK.

Med simptomi globoke venske tromboze (DVT) so lahko:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi,
- bolečina ali občutljivost v nogi, ki je lahko prisotna le stoje ali med hojo,
- večja toplota prizadete noge, pordelost ali spremenjena barva kože na nogi.

Med simptomi pljučne embolije (PE) so lahko:

- nenaden pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja,
- nenaden kašelj, ki je lahko povezan s hemoptizo,
- ostra bolečina v prsih,
- huda vrtooglavica ali omotica,
- hitro ali neredno bitje srca.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašelj") niso specifični in jih je mogoče zmotno razlagati kot običajne in manj hude dogodke (npr. okužbo dihal).

Drugi znaki zapore žile lahko vključujejo: nenadno bolečino, oteklost ali modrikavost uda.

Če se zapora pojavi 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)

Epidemiološke študije so povezale uporabo KHK s povečanim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijski tromboembolični dogodki so lahko smrtni.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularni dogodek je med uporabnicami KHK večje pri ženskah z dejavniki tveganja (glejte preglednico). Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek je kontraindicirano, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, zaradi katerih ima veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, je lahko povečanje tveganja večje od seštevka posameznih dejavnikov - v takšnem primeru je treba upoštevati njeno celotno tveganje. Če je ocenjeno razmerje med koristmi in tveganji negativno, se KHK ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Naraščajoča starost	Zlasti nad 35 let
Kajenje	Ženskam je treba svetovati, naj, če želijo uporabljati KHK, ne kadijo. Ženskam, ki so starejše od 35 let in še naprej kadijo, je treba odločno svetovati, naj uporabljajo drugačen način kontracepcije.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno povečuje. Posebno pomembno pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija pri sorojencu ali staršu, zlasti v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo KHK napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Povečanje pogostnosti ali izrazitosti migrene med uporabo KHK (to je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka) je lahko razlog za takojšnjo prekinitve 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

Ženski je treba naročiti, naj v primeru simptomov poišče nujno zdravniško pomoč in zdravstvenemu delavcu pove, da jemlje KHK.

Med simptomi cerebrovaskularnega dogodka so lahko:

- nenadna omrtvelost ali šibkost obraza, roke ali noge, zlasti na eni strani telesa,

- nenadne težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije,
- nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem,
- nenadna motnja vida na enem ali obeh očesih,
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka,
- izguba zavesti ali omedlevica, z napadi krčev ali brez njih.

Začasni simptomi kažejo, da gre za tranzitorno ishemično atako (TIA).

Med simptomi miokardnega infarkta (MI) so lahko:

- bolečina, nelagodje, tiščanje, teža, občutek stiskanja ali polnosti v prsih, roki ali za prsnico,
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko ali proti želodcu,
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje,
- znojenje, navzea, bruhanje ali omotica,
- skrajna šibkost, tesnoba ali kratka sapa,
- hitro ali neredno bitje srca.

Tumorji

V nekaterih epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za raka materničnega vratu pri dolgotrajnih uporabnicah KPK (> 5 let), vendar se mnenja o tem, koliko je to ugotovitev mogoče pripisati sočasnemu učinkom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, kot je okužba s humanim papiloma virusom (HPV), še vedno razhajajo.

V metaanalizi 54 epidemioloških študij so poročali, da pri ženskah, ki uporabljajo KPK, obstaja rahlo povečano relativno tveganje (RT = 1,24) za raka dojke. Povečano tveganje postopno izgine v 10 letih po prenehanju uporabe KPK. Pri ženskah, mlajših od 40 let, je rak dojke redek, zato je povečano število diagnoz raka dojke pri trenutnih in nedavnih uporabnicah KPK majhno v primerjavi s skupnim tveganjem za raka dojke. Dokazov o vzročno-posledični povezavi v teh študijah ni. Vzorec povečanega tveganja, ki so ga opazili, je morda posledica zgodnejšega odkrivanja raka dojke pri uporabnicah KPK, njihovega biološkega učinka ali kombinacije obeh dejavnikov. Rak dojke, ki ga diagnosticirajo pri ženskah, ki so kadarkoli uporabljale KPK, je klinično manj napredoval, kot rak, ki ga diagnosticirajo pri ženskah, ki nikoli niso uporabljale KPK.

V redkih primerih so pri uporabnicah KPK poročali o benignih, še redkeje pa malignih tumorjih na jetrih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Kadar se pri ženskah, ki uporabljajo KPK, pojavijo huda bolečina v zgornjem delu trebuha, povečana jetra ali znaki intraabdominalnih krvavitev, 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 za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

Druge bolezni

Progestinska komponenta zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek je antagonist aldosterona, ki varčuje s kalijem. Povečanja ravni kalija v večini primerov ni pričakovati. Vendar so v klinični študiji pri nekaterih bolnicah z blago ali zmerno okvaro ledvic, ki hkrati uporabljajo zdravila, ki varčujejo s kalijem, med jemanjem drospirenona opazili rahlo, vendar ne pomembno povečanje ravni kalija. Zato je priporočljivo pri bolnicah z insuficienco ledvic, ki imajo koncentracijo kalija v serumu pred zdravljenjem v zgornjem

referenčnem območju ter zlasti med sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, med prvim ciklusom zdravljenja preveriti ravni kalija. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo, prisotno ali v družinski anamnezi, je lahko pri uporabi KPK tveganje za pankreatitis povečano.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo KPK, poročali o rahlem zvišanju krvnega tlaka, so klinično pomembni primeri redki. Takojšnje prenehanje uporabe KPK je upravičeno samo v teh redkih primerih. Če se pri ženskah z obstoječo hipertenzijo med uporabo KPK stalno zvišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno zvišanje krvnega tlaka ne odzivajo ustrezno na zdravljenje hipertenzije, je treba uporabo KPK prekiniti. Če je normalne vrednosti krvnega tlaka mogoče doseči z antihipertenzivnim zdravljenjem, se lahko uporaba KPK nadaljuje, če se odloči, da je to ustrezno.

Pri nosečnosti in uporabi KPK so poročali o pojavi ali poslabšanju naslednjih bolezni, vendar so dokazi o povezavi z uporabo KPK nepopolni: zlatenica in/ali pruritus, povezana s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitični uremični sindrom, Sydenhamova horea, gestacijski herpes, izguba sluha, povezana z otosklerozo.

Pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogeni povzročijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter bo morda nujno prekiniti uporabo KPK, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti. Če se ponovita holestatska zlatenica in/ali pruritus, povezan s holestazo, ki sta se pred tem že pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidnih hormonov, je treba prekiniti jemanje KPK.

Čeprav lahko KPK vplivajo na periferno odpornost na insulin in toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba spremeniti režim zdravljenja pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne KPK (ki vsebujejo < 0,05 mg etinilestradiola). Vendar pa je treba bolnice s sladkorno boleznijo pozorno spremljati, zlasti na začetku jemanja KPK.

Poročali so o poslabšanju endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulcerativnega kolitisa med uporabo KPK.

Občasno se lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z nosečnostno kloazmo v anamnezi. Ženske, ki so nagnjene h kloazmi, se morajo med jemanjem KPK izogibati izpostavljanju sončni svetlobi ali ultravijoličnemu sevanju.

Ena rumena tableta zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek vsebuje 62 mg laktoze monohidrata na tableto, ena bela tableta vsebuje 89,5 mg brezvodne laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek se je treba seznaniti s celotno anamnezo (vključno z 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 Etinilestradiol/drospirenon Lek v primerjavi z drugimi KHK, 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 naj 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 okužbo s HIV (aidsom) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zvišanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih za okužbo z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez, je bilo zvišanje vrednosti transaminaz (ALT) višje od 5-kratne zgornje meje normalne vrednosti (ULN), bistveno pogostejše pri ženskah, ki so jemale zdravila z etinilestradiolom, kot so kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost KPK se lahko zmanjša, če ženska npr. pozabi vzeti tablete (glejte poglavje 4.2), če se pojavijo prebavne motnje (glejte poglavje 4.2), in pri sočasni uporabi zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Med uporabo katerih koli KPK se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), zlasti v prvih mesecih uporabe. Obravnava kakršnihkoli nerednih krvavitev je torej smiselna šele po obdobju prilagajanja, ki traja približno tri cikle.

Če neredne krvavitve trajajo ali če se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, so vzroki morda nehormonski, zato je treba uporabiti ustrezne diagnostične postopke, da se tako izključijo maligne bolezni ali nosečnost. Lahko vključujejo tudi abrazijo.

Pri nekaterih ženskah se v fazi jemanja tablet s placebom odtegnitvena krvavitev ne pojavi. Če ženska jemlje KPK skladno z navodili v poglavju 4.2, ni verjetno, da je zanosila. Če pa ženska pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni jemala KPK skladno s temi navodili ali če izostaneta dve odtegnitveni krvavitvi, je treba nosečnost izključiti pred nadaljnjo uporabo KPK.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili pred začetkom jemanja preberite tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Učinki drugih zdravil na zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske zaščite.

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 kontraceptivo prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno 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, je treba placebo tablete zavreči in takoj začeti jemati aktivne kontracepcijske tablete iz naslednjega pretisnega omota.

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.

Učinkovine, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr.:

barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramatin in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Učinkovine z različnimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Pri sočasnem zdravljenju s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije s zaviralci HCV, lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progesterona. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnih koli priporočil. V primeru kakršnega koli dvoma mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Učinkovine, 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 progesterona 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 - 24h) 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 – do 1,6-krat.

- Učinki zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek na druga zdravila

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Koncentracije 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 zdravilnih učinkovin s citokromom P450 niso verjetne.

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

- Druge oblike interakcij

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

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez, lahko poveča tveganje za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek morajo zato pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo učinkovin preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. izključno progestagensko kontracepcijo ali nehormonske metode). Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s to kombinacijo učinkovin.

- 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. transkortina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij; na parametre presnove ogljikovih hidratov ter parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj 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

Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek zanosi, je treba njegovo uporabo takoj prekiniti. Obsežne epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za okvare ploda pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo uporabljale KPK, ali teratogenih učinkov, če so matere nenamerno jemale KPK med nosečnostjo.

Študije pri živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Na podlagi teh podatkov, pridobljenih pri živalih, učinkov hormonskega delovanja zdravilnih učinkovin ni mogoče izključiti. Vendar 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 zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek na nosečnost, zdravje ploda ali zdravje novorojenčka. Do zdaj ni na voljo relevantnih epidemioloških podatkov.

Pri ponovni uvedbi zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek je treba upoštevati povečano tveganje za VTE v obdobju po porodu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Uporaba KPK lahko vpliva na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino in spremenijo sestavo mleka. Zato se uporabe KPK na splošno ne sme priporočiti, dokler ženska popolnoma ne preneha dojiti. Med uporabo KPK se lahko majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov izločijo v mleko. Te količine 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 uporabnicah KPK niso opazili nobenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Glede resnih neželenih učinkov pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, glejte tudi poglavje 4.4.

Med uporabo zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogostnost neželenih reakcij		
	Pogosti	Občasni	Redki
	≥ 1/100 do < 1/10	≥ 1/1.000 do < 1/100	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, astma
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje	povečan libido, zmanjšan libido	
Bolezni živčevja	glavobol		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			naglušnost
Žilne bolezni	migrena	hipertenzija, hipotenzija	venska trombembolija (VTE), arterijska trombembolija (ATE)
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje,	

		driska	
Bolezni kože in podkožja		akne, ekcem, pruritus, alopecija	nodozni eritem, multiformni eritem
Motnje reprodukcije in dojk	menstrualne motnje, krvavitve med menstruacijami, bolečine v dojkah, občutljivost dojk, izcedek iz nožnice, vulvovaginalna kandidoza	povečanje dojk, vaginalna okužba	izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		retenca tekočin, povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri uporabnicah KHK so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, tranzitornimi ishemičnimi atakami, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so podrobneje obravnavani v poglavju 4.4.

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

- venske trombembolične motnje;
- arterijske trombembolične motnje;
- hipertenzija
- tumorji na jetrih
- pojav ali poslabšanje bolezni, pri katerih povezava z uporabo KPK ni zanesljivo potrjena: Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski eritematozni lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova horea, hemolitični uremični sindrom, holestatska zlatenica;
- kloazma
- zaradi akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter bo morda nujno prekiniti uporabo KPK, dokler se kazalci delovanja jeter ne vrnejo na normalne vrednosti.
- pri ženskah z dednim angioedemom lahko eksogeni estrogene povzročijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Med uporabnicami KPK je pogostnost diagnoze raka dojke neznatno povečana. Rak dojke je redek pri ženskah, mlajših od 40 let, povečano število je majhno glede na splošno tveganje za raka dojke. Vzročno-posledična povezava z uporabo KPK ni ugotovljena. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Interakcije

Do vmesnih krvavitvev 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 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 zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek še ni. Na podlagi splošnih izkušenj s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi se lahko v primeru uporabe prevelikega odmerka aktivnih tablet pojavijo naslednji simptomi: navzea, bruhanje in pri mladih dekletih, rahla krvavitev iz nožnice. Antidota ni, nadaljnje zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, enofazna zdravila.

Oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks za neuspešnost metode: 0,09 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 0,32)

Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,57 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 0,90).

Kontracepcijski učinek zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek temelji na interakciji različnih dejavnikov, najpomembnejša se kaže kot zaviranje ovulacije in spremembe v endometriju.

Zdravilo Etinilestradiol/drospirenon Lek je kombinirano peroralno kontracepcijsko sredstvo, ki vsebuje etinilestradiol in progestogen drospirenon. Pri terapevtskih odmerkih ima drospirenon tudi antiandrogene in blage antimineralokortikoidne lastnosti. Estrogene, glukokortikoidne in antiglukokortikoidne aktivnosti nima. Zaradi tega je farmakološki profil drospirenona zelo podoben farmakološkemu profilu naravnega hormona progesterona.

Klinične študije kažejo, da blage antimineralokortikoidne lastnosti etinilestradiol/drospirenon povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drospirenon

Absorpcija

Peroralno uporabljeni drospirenon se absorbira hitro in skoraj popolnoma. Največjo koncentracijo v serumu, ki je približno 38 ng/ml, doseže približno 1–2 h po zaužitju posameznega odmerka. Biološka uporabnost je od 76 do 85 %.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi je končni razpolovni čas pri zmanjševanju ravni drospirenona v serumu 31 h.

Drospirenon se veže na serumski albumin, ne veže pa se na spolne hormone vežočih globulin (SHBG) ali kortikoide vežočih globulin (CBG). Samo 3–5 % skupne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne v obliki prostih steroidov. Povečanje ravni SHBG, ki ga sproži etinilestradiol, ne vpliva na vezavo drospirenona na serumske beljakovine. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi presnavlja v veliki meri. 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

Stopnja 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 h.

Stanje dinamičnega ravnovesja

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

Posebne skupine

Okvara ledvic

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja pri ženskah z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek CLcr, 50–80 ml/min) so bile primerljive s koncentracijami pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ravni drospirenona so bile pri ženskah z zmerno okvaro ledvic (CLcr 30–50 ml/min) za povprečno 37 % večje kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Prav tako so drospirenon dobro prenašale ženske z blago do zmerno okvaro ledvic. Uporaba drospirenona ni imela nobenih klinično pomembnih učinkov na raven kalija v serumu.

Okvara jeter

V študiji enkratnih odmerkov je bil očistek po peroralni uporabi (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri ženskah z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano z kakršnokoli očitno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Tudi pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravile s spironolaktonom (dva dejavnika, ki lahko povzročita nagnjenost k hiperkaliemiji), niso opazili povečanja koncentracij kalija v serumu nad zgornjo mejo normalne vrednosti. 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 zaužitju absorbira hitro in popolnoma.

Po uporabi odmerka 30 µg se največja koncentracija v plazmi, 100 pg/ml, doseže 1–2 uri po zaužitju. Etinilestradiol se obsežno presnavlja s presnovo prvega prehoda, pri čemer obstajajo velike razlike med posamezniki. Absolutna biološka uporabnost je približno 45 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve etinilestradiola je približno 5 l/kg, vezava na beljakovine v plazmi pa približno 98-odstotna. Etinilestradiol sproža sintezo spolne hormone vežočega globulina (SHBG) in kortikosteroide vežočega globulina (CBG) v jetrih. Med uporabo 30 µg etinilestradiola se koncentracija SHBG v plazmi poveča s 70 na približno 350 nmol/l.

Majhne količine etinilestradiola prehajajo v materino mleko (0,02 % odmerka).

Biotransformacija

Etinilestradiol se v veliki meri presnovi med prvim prehodom skozi jetra in prebavila. 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 kot tudi zaviralec mehanizma delovanja CYP3A4/5, CYP2C8 in CYP2J2.

Izločanje

Količina etinilestradiola, ki se izloča v nespremenjeni obliki, je nepomembna. Razmerje izločanja presnovkov etinilestradiola z urinom in blatom je 4 : 6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan. Razpolovni čas izločanja je 20 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa uporabe, ravni etinilestradiola v serumu pa se povečajo za približno 1,4- do 2,1-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih se bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na učinke, povezane z znanimi farmakološkimi učinki. V študijah reprodukcijske toksičnosti pri živalih so opazili embriotoksične in fetotoksične učinke, za katere velja, da so vrstno specifični. Pri izpostavljenosti, ki presega izpostavljenost pri uporabnicah zdravila Etinilestradiol/drospirenon Lek, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodih podgan, ne pa tudi pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivne tablete (rumene tablete):

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
predgelirani škrob (koruzni)
krospovidon
povidon
polisorbat 80
magnezijev stearat

Obloga:

delno hidrolizirani polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E 172)

Tablete s placebo (bele tablete):

Jedro tablete:

brezvodna laktoza
povidon
magnezijev stearat

Obloga:

delno hidrolizirani polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti z aluminijevo pretisno folijo in folijo iz PVC/PVDC.

Velikosti pakiranj:

- 1 x 28 filmsko obloženih tablet (21 aktivnih tablet in 7 tablet s placebom)
- 2 x 28 filmsko obloženih tablet (21 aktivnih tablet in 7 tablet s placebom)
- 3 x 28 filmsko obloženih tablet (21 aktivnih tablet in 7 tablet s placebom)
- 6 x 28 filmsko obloženih tablet (21 aktivnih tablet in 7 tablet s placebom)
- 13 x 28 filmsko obloženih tablet (21 aktivnih tablet in 7 tablet s placebom)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00592/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.11.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13.03.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2017