

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sidretella 0,02 mg/3 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,02 mg etinilestradiola in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov:

44 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

rožnate, okrogle, filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: peroralna uporaba

Kako jemati zdravilo Sidretella

Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času, po potrebi z malo tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu.

Jemati je treba eno tableto na dan, 21 zaporednih dni. Tablete iz vsakega naslednjega pakiranja je treba začeti jemati po 7-dnevnem premoru brez tablet, med katerim se pojavi odtegnitvena krvavitev. Ta običajno nastopi 2–3 dni po zaužitju zadnje tablete, mogoče pa je, da še traja po začetku jemanja tablet iz novega pakiranja.

Kako začeti jemati zdravilo Sidretella

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontracepcijskih sredstev (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 peroralnega kontracepcijskega sredstva (KPK)

Ženska mora začeti jemati zdravilo Sidretella na dan, ki sledi običajnemu premoru brez hormonov predhodnega kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva. Če je ženska predhodno uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj po možnosti začne uporabljati zdravilo Sidretella na dan odstranitve, najpozneje pa na dan, ko bi uporabila naslednji vaginalni obroček ali transdermalni obliž.

- Prehod z metode s samim progestogenom (tablete, injekcije ali vsadka) ali z intrauterinega sistema (IUS), ki sprošča progestogen

Ženska lahko kadarkoli preide s tablet, ki vsebujejo samo progestogen (z vsadka ali intrauterinega 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 kontracepcijskega sredstva nosečnost izključiti oziroma mora ženska počakati na prvo menstruacijo.

Za ženske, ki dojijo, glejte poglavje 4.6.

Obravnavanje primerov pozabljenih tablet

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 premoru brez jemanja tablet, 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 7 dni še uporablja dodatne previdnostne ukrepe.

- **3. teden**

Nevarnost zmanjšane zanesljivosti je neizogibna zaradi bližajočega se 7-dnevnega obdobja brez tablet.

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 nadaljuje jemanje preostalih tablet ob običajnem času. Naslednji pretisni omot mora začeti jemati takoj, ko konča jemanje tablet iz trenutnega pretisnega omota, tj. med omoti naj ne naredi premora. Uporabnica do konca jemanja 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 tablete iz trenutnega pretisnega omota. Nato mora narediti 7-dnevni premor brez jemanja tablet, 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 pri prvem normalnem premoru brez jemanja tablet 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 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 »Obravnavanje primerov pozabljenih tablet«. 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 Sidretella brez premora. Menstruacijo lahko odlaga, kolikor časa želi, dokler ne porabi vseh tablet v drugem omotu. V času odloga se lahko pojavijo vmesne krvavitve ali krvavi madeži. Redno jemanje zdravila Sidretella se nato nadaljuje po običajnem 7-dnevnem premoru brez tablet.

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 prihodnje obdobje brez jemanja tablet 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).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev (KPK) se ne sme uporabljati, če ima uporabnica katerokoli od spodaj navedenih bolezni. Če se med uporabo KPK katerakoli od teh bolezni pojavi prvič, je treba jemanje zdravila prenehati takoj:

- venska tromboza, prisotna ali v anamnezi (globoka venska tromboza, pljučna embolija);
- arterijska tromboza, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt), ali prodromska stanja (npr. angina pectoris in prehodni ishemični napad);
- cerebrovaskularni insult, prisoten ali v anamnezi;
- prisotnost hudih ali multiplih dejavnikov tveganja za arterijsko trombozo:
 - sladkorna bolezen s spremembami na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija;
- dedna ali pridobljena dovzetnost za vensko ali arterijsko trombozo, na primer odpornost na APC, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant);
- pankreatitis, prisoten ali v anamnezi, če je povezan s hudo hipertrigliceridemijo;
- 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, občutljive na spolne steroide (npr. spolnih organov ali dojk) ali sum nanje;
- diagnostično neopredeljena vaginalna krvavitev;
- migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi;
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v zdravilu Sidretella filmsko obložene tablete.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

V primeru katerekoli od spodaj navedenih bolezni/dejavnikov tveganja, je treba za vsako žensko posebej pretehtati prednosti uporabe kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva in morebitna tveganja ter se o njih posvetovati z žensko, preden se ta odloči, da bi jemala kontracepcijske tablete. Če pride do stopnjevanja, poslabšanja ali prvega pojava katerekoli od teh bolezni ali dejavnikov tveganja ali če se pojavi prvič, mora ženska obvestiti zdravnika. Ta se nato odloči, ali je treba uporabo KPK prekiniti.

- **Motnje krvnega obtoka**

Pri uporabi kateregakoli kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri ženskah, ki kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev ne uporabljajo. Povečano tveganje za VTE je največje v prvem letu uporabe kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva.

Epidemiološke študije so pokazale, da je pojavnost venske tromboembolije (VTE) pri uporabnicah peroralnih kontracepcijskih sredstev z majhno vsebnostjo estrogena (< 50 µg etinilestradiola) pri katerih ni znanih dejavnikov tveganja, približno 20 primerov na 100000 žensk-let (za kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo levonorgestrel), do 40 primerov na 100000 žensk-let (za kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo desogestrel/gestoden). Za primerjavo, pojavnost pri neuporabnicah je od 5 do 10 primerov na 100000 žensk-let in 60 primerov na 100000 nosečnic.

VTE je smrtna v 1–2 % primerov.

Epidemiološke študije so pokazale, da je tveganje za venske trombembolije pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon, večje kot pri ženskah, ki jemljejo peroralne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel (t.i. kontraceptive druge generacije) in je podobno tveganju, ki velja za peroralne kontraceptive, ki vsebujejo dezogestrel/gestoden (t.i. kontraceptive tretje generacije). V epidemioloških študijah so pokazali tudi povezavo med uporabo KPK in povečanim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkti, prehodni ishemični napad).

Izjemno redko so pri uporabnicah kontracepcijskih tablet poročali o trombozi drugih krvnih žil, na primer jetrnih, mezenterialnih, ledvičnih, možganskih ali retinalnih ven in arterij. Ni soglasja o tem, ali je pojav teh dogodkov povezan z uporabo hormonskih kontracepcijskih sredstev.

Simptomi venskih ali arterijskih trombotičnih oz. trombemboličnih dogodkov ali cerebrovaskularnih dogodkov so lahko:

- nenavadne bolečine in/ali otekanje v eni nogi;
- nenadna huda bolečina v prsnem košu, ne glede na to ali se širi v levo roko ali ne;
- nenadna zasoplost;
- nenaden pojav kašlja;
- kakršenkoli nenavaden, hud, dolgotrajen glavobol;
- nenadna delna ali popolna izguba vida;
- diplopija;
- nerazločen govor ali afazija;
- vrtoglavica;
- kolaps s fokalnim epileptičnim napadom ali brez njega;
- šibkost ali zelo izrazita otrplost, ki nenadoma prizadene eno stran ali en del telesa;
- motorične motnje;
- »akutni abdomen«.

Tveganje za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah KPK povečujejo naslednji dejavniki:

- starost;
- pozitivna družinska anamneza (venska trombembolija kadarkoli pri bratih oziroma sestrach ali pri starših pri sorazmerno zgodnji starosti). Če obstaja sum za dedno nagnjenost, je treba žensko napotiti k specialistu na posvet, preden se odloči za uporabo KPK;
- dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški poseg, kakršenkoli kirurški poseg na nogah ali hujša poškodba. V teh okoliščinah je priporočljivo prekiniti jemanje tablet (pri elektivnem kirurškem posegu vsaj štiri tedne prej) in ga ne nadaljevati še najmanj dva tedna po popolni remobilizaciji. Če ženska ni vnaprej prenehala uporabljati tablet, je treba pretehtati možnost zdravljenja z antitrombotiki;
- debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m²);
- o morebitni vlogi krčnih žil in površinskega tromboflebitisa pri pojavu in napredovanju venske tromboze ni soglasja.

Tveganje za arterijske trombembolične zaplete ali cerebrovaskularni insult pri uporabnicah KPK povečajo naslednji dejavniki:

- starost;
- kajenje (ženskam, starejšim od 35 let, je treba strogo odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati KPK);

- dislipoproteinemija;
- hipertenzija;
- migrena;
- debelost (indeks telesne mase nad 30 kg/m²);
- pozitivna družinska anamneza (venska trombembolija kadarkoli pri bratih oziroma sestrar ali pri starših pri sorazmerno zgodnja starosti). Če obstaja sum za dedno nagnjenost, je treba žensko napotiti specialistu na posvet, preden se odloči za uporabo KPK;
- bolezen srčnih zaklopk;
- atrijska fibrilacija.

Prisotnost enega resnega dejavnika tveganja za vensko oziroma več dejavnikov tveganja za arterijsko bolezen je tudi lahko kontraindikacija. Treba je upoštevati tudi možnost zdravljenja z antikoagulantami. Uporabnice KPK je treba posebej opozoriti, naj obvestijo zdravnika, če se pojavijo možni simptomi tromboze. V primerih potrjene tromboze ali suma nanjo je treba uporabo KPK prekiniti. Zaradi teratogenosti antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) je treba začeti uporabljati drugo ustrezno metodo kontracepcije.

Treba je upoštevati povečano tveganje trombembolije v puerperiju (za informacije o nosečnosti in dojenju glejte poglavje 4.6).

Druge bolezni, povezane z neželenimi dogodki na ožilje, so diabetes mellitus, sistemski eritematozni lupus, hemolitični uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična anemija.

Povečanje pogostnosti ali jakosti migren med uporabo KPK (kar je lahko prodromalni znak cerebrovaskularnega dogodka) je lahko razlog za takojšnje prenehanje uporabe KPK.

• 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 sočasnim 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**

Progestagenska komponenta zdravila Sidretella 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 < 50 µg 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.

To zdravilo vsebuje 44 mg laktoze na tableto.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ki so na dieti brez laktoze, morajo upoštevati navedeno količino.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom uporabe ali ponovno uporabo zdravila Sidretella je treba opraviti celotno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo) in izključiti možnost nosečnosti. Treba je izmeriti krvni tlak in opraviti klinični pregled, pri katerem je treba upoštevati kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4). Ženskam je treba naročiti, da pozorno preberejo navodilo za uporabo in naj upoštevajo zdravnikove nasvete. Pogostnost in narava pregledov morata temeljiti na uveljavljenih smernicah, prilagoditi pa ju je treba vsaki ženski posebej.

Ženske je treba obvestiti, da peroralna kontracepcijska sredstva niso zaščita proti okužbi z virusom HIV (AIDS-om) in pred drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost KPK se lahko zmanjša, če ženska npr. pozabi vzeti tableto (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 katerihkoli 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 ukrepe, da se tako izključijo maligne bolezni ali nosečnost. Lahko vključujejo tudi abrazijo.

Pri nekaterih ženskah se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev med obdobjem brez jemanja tablet. 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 uporabljanih zdravil.

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Sidretella

Interakcije med peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi in drugimi zdravili lahko povzročijo vmesne krvavitve in/ali neuspešno kontracepcijo. V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Presnova jeter

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov (npr. s fenitoinom, barbiturati, primidonom, karbamazepinom, rifampicinom, bosentanom in zdravili proti HIV (ritonavir, nevirapin) in verjetno tudi okskarbazepinom, topiramatom, felbamatom, grizeofulvinom in zeliščnimi pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)). Največja indukcija encimov je na splošno v 10 dneh, vendar lahko traja še 4 tedne po končanem zdravljenju.

Vpliv na enterohepatični krvni obtok

O neuspešnosti kontracepcije so poročali tudi pri uporabi antibiotikov, kot so penicilini in tetraciklini. Mehanizem tega učinka še ni pojasnjen.

Ravnanje

Ženske, ki se kratkotrajno zdravijo s katerokoli zgoraj omenjeno skupino zdravil ali posamezno zdravilno učinkovino (zdravila, ki inducirajo jetrne encime) razen rifampicina, morajo hkrati s KPK začasno uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo, tj. ves čas sočasnega jemanja zdravil in sedem dni po prekinitvi jemanja tega zdravila.

Ženske, ki jemljejo rifampicin, morajo poleg KPK uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo v obdobju jemanja rifampicina in 28 dni po prekinitvi jemanja tega zdravila.

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

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

Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, morajo začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota brez običajnega obdobja brez tablet.

Glavni presnovki drospirenona v človeški plazmi nastajajo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Torej ni verjetno, da bodo zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Vpliv zdravila Sidretella na druga zdravila

Peroralna kontracepcijska sredstva lahko vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Koncentracije se lahko skladno s tem povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

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

- Druge interakcije

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 Sidretella z antagonist 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.

- 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 Sidretella ni indicirano med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Sidretella 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 zdravila Sidretella med nosečnostjo, so preveč omejeni, da bi lahko sklepali o negativnih učinkih zdravila Sidretella na nosečnost, zdravje ploda ali zdravje novorojenčka. Do zdaj ni na voljo relevantnih epidemioloških podatkov.

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 poglavje 4.4.

Med uporabo zdravila Sidretella so poročali o naslednjih neželenih reakcijah:

V preglednici spodaj so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA (MedDRA SOC). Podatki o pogostnosti izhajajo iz kliničnih preskušanj.

Organski sistem	Pogostnost neželenih reakcij		
	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki (≥ 10.000 do $< 1/1.000$)
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza, <i>Herpes simplex</i>	
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije	astma
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	
Psihiatrične motnje	emocionalna labilnost	depresija, živčnost, motnje spanja, zmanjšan libido	
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, vrtoglavica	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			naglušnost
Očesne bolezni		motnje vida	
Srčne bolezni		ekstrasistole, tahikardija	
Žilne bolezni		pljučna embolija, hipertenzija, hipotenzija, migrena, varikoza	trombembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		faringitis	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu,	navzea, bruhanje, gastroenteritis, diareja, zaprtje, prebavne motnje	
Bolezni kože in podkožja	akne	angioedem, alopecija, ekcem, pruritus, izpuščaj, suha koža, seboreja, kožne motnje	nodozni eritem multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v vratu, bolečine v okončinah, mišični krči	
Bolezni sečil		cistitis	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, povečanje dojk,	novotvorbe na dojkah, fibrocistične dojke,	

	dismenoreja, metroragija	galaktoreja, cista jajčnika, vročinski oblivi, menstrualne motnje, amenoreja, menoragija, vaginalna kandidoza, vaginitis, izcedek iz spolovil, vulvovaginalna motnja, izsušenost nožnice, bolečine v medenici, sumljiv izvid brisa po Papanicolaou	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem, astenija, bolečina, pretirana žeja, povečano potenje	
Preiskave	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

Za opis določene reakcije, sinonimov in s tem povezanih bolezni je uporabljen najprimernejši izraz po MedDRA.

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, migrena, 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 estrogeni 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Sidretella še ni. Na podlagi splošnih izkušenj s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi se lahko 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: 0,11 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 0,60).
Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,31 (zgornji dvostranski 95 %, interval zaupanja: 0,91).

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

Zdravilo Sidretella 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 zdravila Sidretella 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 vežeči globulin (SHBG) ali kortikoide vežeči 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.

Presnova:

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. Oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon v manjši meri presnavlja citokrom P450 3A4, pokazali pa so, da lahko *in vitro* zavira ta encim, citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

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

Vpliv okvare ledvic

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja pri ženskah z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek CL_{Cr}, 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 (CL_{Cr} 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.

Vpliv okvare 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

Zaužiti etinilestradiol se absorbira hitro in popolnoma.

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka je največja koncentracija v plazmi, približno 33 pg/ml, dosežena 1–2 uri po zaužitju. Absolutna biološka uporabnost, kot rezultat predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda, je približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola pri približno 25 % preiskovancev, pri ostalih spremembe niso opazili.

Porazdelitev

Ravni etinilestradiola v serumu padajo v dveh fazah. Za končno fazo odstranjevanja je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol je v veliki meri, vendar ne specifično, vezan na serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje serumskih koncentracij spolne hormone vežočega globulina (SHBG) in kortikosteroide vežočega globulina (CBG). Navidezni volumen porazdelitve etinilestradiola je približno 5 l/kg

Presnova:

Etinilestradiol je podvržen predsistemi konjugaciji tako v sluznici tankega črevesa kot tudi v jetrih. Primarno se 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. Stopnja presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

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.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa uporabe, ravni etinilestradiola v serumu pa se povečajo za približno 2,0- do 2,3-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 Sidretella, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa tudi pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
predgelirani škrob (koruzni)
povidon
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
magnezijev stearat

Obloga:

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

rdeči železov oksid (E 172)

črni železov oksid (E 172)

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 21 filmsko obloženih tablet

2 x 21 filmsko obloženih tablet

3 x 21 filmsko obloženih tablet

6 x 21 filmsko obloženih tablet

13 x 21 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.

Dunajska cesta 151

1000 Ljubljana

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-962/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10.09.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.05.2013