

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Drenenyl 3 mg/0,02 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 svetlo rumenih aktivnih tablet:

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena aktivna tableta vsebuje 72 mg laktoze monohidrata, 0,03 mg tartrazina (E102) in 0,008 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

4 zelene placebo (neaktivne) tablete:

Tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena placebo tableta vsebuje 78 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Aktivne tablete so okrogle, svetlo rumene, neobložene, bikonveksne tablete, s premerom 6 mm, debeline 2,70 mm, z vtisnjeno oznako "144" na eni strani.

Placebo tablete so okrogle, zelene, neobložene, bikonveksne tablete, s premerom 6 mm, debeline 2,70 mm, z vtisnjeno oznako "304" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Drenenyl je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem tiste za vensko tromboembolijo (VTE – *venous thromboembolism*), in kakšno je tveganje za VTE pri jemanju zdravila Drenenyl v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - *combined hormonal contraceptives*) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Drenenyl

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati neprekinjeno 28 dni zapored, vsak dan

po eno tableto. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevu, ko je ženska vzela zadnjo tableto iz prejšnjega pretisnega omota. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi drugi ali tretji dan po začetku jemanja tablet s placebom (zadnja vrsta) in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

Kako začeti jemati zdravilo Drenenyl

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati zdravilo Drenenyl prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet (COC - *combined oral contraceptive*), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)

Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Drenenyl na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje učinkovino) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva, vendar najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu obdobja brez tablet oziroma na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo neaktivno tableto njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Drenenyl jemati na dan odstranitve, vendar najkasneje na dan, ko bi morala dobiti nov vaginalni obroček ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestogenske zaščite (tablet, injekcije ali implantanta (vsadka), ki vsebujejo samo progestogen) ali z intrauterinega dostavnega sistema (IUS - *intrauterine system*), ki sprošča progestogen

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

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

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

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

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

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6 "Plodnost, nosečnost in dojenje".

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Tablete s placebom iz zadnje (4.) vrste v pretisnem omotu se lahko zanemari. Vendar pa je treba neuporabljene tablete zavreči, da ne bi nenamerno podaljšali obdobja jemanja tablet s placebom. Naslednji nasveti veljajo samo v primeru, če ženska pozabi vzeti aktivne tablete:

Če ženska vzame katero koli tableto **manj kot 12 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska mora vzeti tableto, takoj ko se spomni, in nadaljevati z

jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katero koli aktivno tableto **več kot 12 ur prepozno**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. priporočljivo trajanje jemanja tablet brez hormona (brez učinkovin) je 4 dni, jemanja aktivnih tablet se v katerem koli primeru ne sme prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje aktivnih tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi svetovati naslednje:

- 1. do 7. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih 7 dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih 7 dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet ko je pozabila vzeti in bližje ko so obdobju jemanja tablet s placebom, večje je tveganje za zanositev.

- 8. do 14. dan

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

- 15. do 24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje obdobje jemanja tablet s placebom. Vendar pa je s prilagoditvijo jemanja tablet mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti zato dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih 7 dneh pred prvo izpuščeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih 7 dneh tudi uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi vseh aktivnih tablet. Štiri tablete s placebom iz zadnje vrste mora zavreči in takoj nadaljevati z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden porabi aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se v teh dneh pojavijo krvavi madeži (kapljična krvavitve) ali vmesna krvavitve.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz načetega pretisnega omota. Nato mora do 4 dni jemati tablete s placebom iz zadnje vrste, kar naj vključuje dneve, ko je pozabila vzeti tablete, potem pa naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

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

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo. Če se bruhanje pojavi v 3 - 4 urah po zaužitju aktivne tablete, je potrebno vzeti novo (nadomestno) tableto takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče, naj novo tableto vzame v 24 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če mine že več

kot 24 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2 "Ravnanje v primeru izpuščenih tablet". Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev, naj ne vzame tablet s placebom iz njenega trenutnega pretisnega omota, ampak naj takoj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Drenenyl. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, dokler ne vzame vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavi vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Po obdobju jemanja tablet s placebom nato nadaljuje z rednim jemanjem zdravila Drenenyl.

Če želi ženska premakniti začetek (prvi dan) mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer, ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje jemanja tablet s placebom za toliko dni, kot želi. Kolikor krajši je premor, toliko večja je možnost, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitev ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

Dodatne informacije za posebne populacije

Pediatrična populacija

Zdravilo Drenenyl je indicirano samo po menarhi. Na osnovi epidemioloških podatkov, zbranih pri več kot 2000 mladostnicah, starih do 18 let, ni podatkov, ki bi kazali, da se varnost in učinkovitost v tej mladi starostni skupini razlikujeta od varnosti in učinkovitosti pri ženskah, starejših od 18 let.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) ni dovoljeno uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulant) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – *deep venous thrombosis*] ali pljučna embolija [PE – *pulmonary embolism*])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko tromboembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – *arterial thromboembolism*)
 - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - *transient ischaemic attack*))
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi

- veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali zaradi prisotnosti enega izmed resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, dokler se vrednosti delovanja jeter ne povrnejo na normalne
- huda ledvična insuficienca ali akutna odpoved ledvic
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za steroidne spolne hormone (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- sočasna uporaba zdravila Drenenyl 3 mg/0,02 mg tablete z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir je kontraindicirana (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 o primernosti zdravila Drenenyl pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj ali dejavnikov tveganja je treba ženski svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, da se ugotovi ali je treba jemanje zdravila Drenenyl prekiniti.

V primeru suma ali ugotovljene VTE ali ATE je treba ukiniti uporabo kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Če se uvede antikoagulacijsko zdravljenje, je treba zaradi teratogenih učinkov antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) uvesti alternativno kontracepcijsko metodo.

- Žilne bolezni

Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko trombembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Drenenyl, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli drugega zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Drenenyl, kako na to tveganje vplivajo dejavniki tveganja, ki so trenutno prisotni pri njej, in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo tudi nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirani hormonski kontraceptiv ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v obdobju enega leta pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od dejavnikov tveganja prisotnih pri njej (glejte spodaj).

Ocenjuje¹ se, da se bo v obdobju enega leta pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo progestogen (drospirenon); to je primerljivo s približno 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

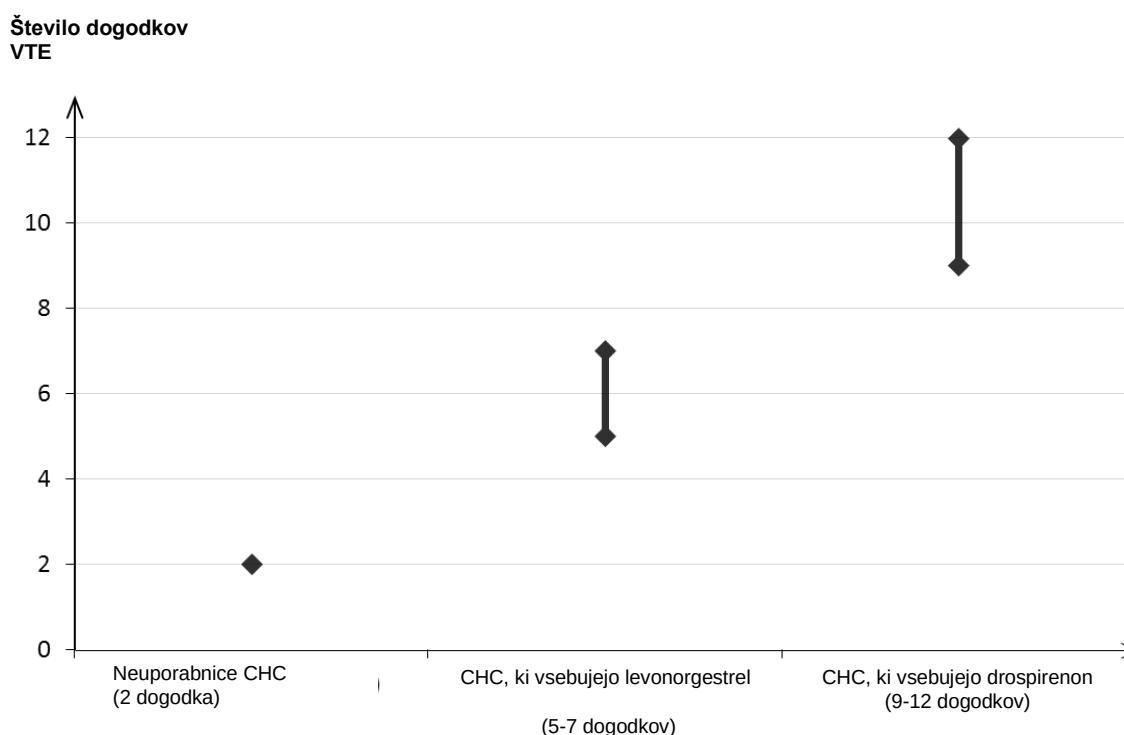
V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

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

¹ Ocene pogostnosti 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 od 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.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



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

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Drenenyl 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 skupno 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. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški poseg, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja 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 (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Drenenyl ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem 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 bolezen.
Starost	Predvsem 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 predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Ženski je treba svetovati, naj ob pojavu simptomov 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 lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

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;
- hudo vrtoglavico ali omotico;
- hiter ali nereden srčni utrip.

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

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

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zamegljenega vida brez bolečine, ki lahko napreduje 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. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtno.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Drenenyl 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 skupno 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

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starih 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 pomembno upoštevati predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem 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, med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, pogosteje pojavijo migrene ali so te 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

Ženski je treba svetovati, da naj ob pojavu simptomov 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, omotico, 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 lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, roki ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, vrat, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali občutek davljenja;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

• Tumorji

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

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženi vzorec povečanega 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 odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

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

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

• Druga stanja

Progestogen v zdravilu Drenenyl je antagonist aldosteronskih receptorjev in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povišanih vrednosti kalija. Vendar pa so v klinični študiji med jemanjem drospirenona, pri nekaterih ženskah z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povišane vrednosti kalija v

serumu. Zato je treba pri ženskah z insuficienco ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji, med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu; to je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte poglavje 4.5 "Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij".

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 predhodno 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 pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

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

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

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

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti insulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (ki vsebujejo < 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.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov so poročali o poslabšanju endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

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

Ena aktivna tableta tega zdravila vsebuje 72 mg laktoze, ena placebo tableta pa 78 mg laktoze. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ki so na dieti brez laktoze, morajo to upoštevati.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Drenenyl ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, ki naj temelji na upoštevanju kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Drenenyl v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati tudi, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete navedene v njem. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi vsaki posameznici.

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

Zmanjšana učinkovitost

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

Zmanjšan nadzor 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, po približno treh ciklih.

Če neredne krvavitve vztrajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti ustrezne diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se lahko v obdobju jemanja tablet s placebom ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala kombinirane peroralne kontraceptive redno v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Vendar pa je treba, če pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni jemala v skladu s temi navodili, ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, pred nadaljnjim jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost.

Povišanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zaradi virusnih okužb s hepatitisom C (HCV) zdravile z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, z ali brez ribavirina, so se povišane vrednosti transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), pojavile pomembneje pogosteje pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (kombinirane hormonske kontraceptive) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Laboratorijske preiskave

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

Opozorilo glede pomožnih snovi

Vsebuje tartrazin (E102) in barvilo sončno rumeno FCF (E110). Lahko povzroči alergijske reakcije. Vsebuje tudi laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

- Učinek drugih zdravil na zdravilo Drenenyl
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 metode.

Ukrepi

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

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov 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 neaktivne tablete zavreči in takoj začeti jemati 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 za zdravljenje okužb s HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet in izdelki 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 z zaviralci HCV, lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestinov (sintetiziranih progestogenov). Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Da bi določili možna medsebojna delovanja in kakršna koli priporočila, povezana s sočasnim jemanjem, je treba upoštevati tudi informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo) sočasno uporabljenih zdravil za zdravljenje okužb s HIV/zdravil za zdravljenje okužb z virusom hepatitisa C. 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 možnega medsebojnega delovanja z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev 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 $AUC_{(0-24\text{ h})}$ drospirenona 2,7-krat in etinilestradiola 1,4-krat.

Pokazalo se je, da etorikoksib v odmerkih od 60 mg/dan oziroma 120 mg/dan poveča plazemske koncentracije etinilestradiola 1,4- oziroma 1,6-krat, kadar se uporablja sočasno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom, ki vsebuje 0,035 mg etinilestradiola.

- **Učinki zdravila Drenenyl na druga zdravila**
Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Na osnovi *in vitro* študij zaviranja ter *in vivo* študij medsebojnih delovanj pri prostovoljkah, ki so uporabljale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalni substrat, je klinično pomembno medsebojno delovanje drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih učinkovin, ki se presnavljajo s pomočjo encimov citokroma P450, malo verjetno.

Klinični podatki kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar vodi v šibko (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih koncentracij v plazmi.

- **Druge oblike medsebojnega delovanja**
Pri bolnicah, ki nimajo ledvične insuficience, sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) ni pomembno vplivalo na vrednosti kalija v serumu. Sočasnega jemanja zdravila Drenenyl z antagonist aldosteronskih receptorjev ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem, pa niso preučevali. Zato je v takih primerih treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.
- **Farmakodinamične interakcije**
Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, z ali brez ribavirina, je lahko tveganje za povišanje vrednosti ALT povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Uporabnice zdravila Drenenyl morajo zato pred začetkom zdravljenja s to kombinacijo učinkovin preiti na alternativno kontracepcijsko metodo (npr. kontracepcijo s samo progesteronom ali na nehormonsko kontracepcijsko metodo). Zdravilo Drenenyl se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključenem zdravljenju s kombinacijo učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Drenenyl ni indicirano za uporabo med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Drenenyl zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če so med nosečnostjo nenamerno jemale kombinirane peroralne kontraceptive.

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

Podatkov, ki so na voljo o jemanju kombinacije etinilestradiol/drospirenon med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o negativnih učinkih te kombinacije na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo relevantnih epidemioloških podatkov.

Pri ponovni uvedbi zdravila Drenenyl je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

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

Plodnost

Zdravilo Drenenyl je indicirano za zaščito pred nosečnostjo. Glede informacij 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 ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, niso ugotovili vplivov 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 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi".

Med jemanjem etinilestradiola/drospirenona so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija trombocitemija	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije	preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema			endokrine motnje	
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit anoreksija hiperkaliemija hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	čustvena labilnost	depresija živčnost somnolenca	anorgazmija nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica parestezije	vrtočlavica tremor	

Očesne bolezni			konjunktivitis suhost oči očesne bolezni	
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 driska	povečanje trebuha prebavne motnje občutek napihnenosti prebavil hiatusna hernija oralna kandidoza zaprtje suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika holecistitis	
Bolezni kože in podkožja		akne srbenje izpuščaj	kloazma ekcem alopecija akneiformni dermatitis suha koža nodozni eritem hipertrihoza kožne spremembe kožne strije kontaktni dermatitis fotosenzitivni dermatitis vozlički v koži	multiformni eritem
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu bolečine v udih mišični krči		

Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah metroragija* amenoreja	nožnična kandidoza bolečine v predelu medenice povečanje dojk fibrocistične dojke krvavitev iz maternice/nožnice* izcedek iz spolovil vročinski oblivi vaginitis menstruacijske motnje dismenoreja hipomenoreja menoragija suhost nožnice sumljiv izvid brisa po Papanicolaou zmanjšanje libida	disparevnija vulvovaginitis pokoitalna krvavitev odtegnitvena krvavitev cista dojke hiperplazija dojk neoplazma dojke polip na materničnem vratu atrofija endometrija cista na jajčniku povečanje maternice	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija močnejše znojenje edemi (generalizirani edemi, periferni edemi, edem obraza)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

* nepravilnosti krvavitev se običajno med nadaljevanjem zdravljenja zmanjšajo

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

- venske trombembolične motnje
- arterijske trombembolične motnje
- hipertenzija
- jetrni tumorji
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice
- kloazma
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo simptome angioedema ali jih poslabšajo.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za

vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije 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

S prevelikim odmerjanjem etinilestradiola/drospirenona še ni nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih tablet lahko pojavili navzea, bruhanje in, pri mladih dekletih, rahla vaginalna krvavitev. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina (ATC): Hormonski sistemski kontraceptivi; progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila; oznaka ATC: G03AA12

Klinična učinkovitost

Pearlov indeks za neuspešnost metode: 0,41 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,85)

Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,30).

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

V študiji zaviranja ovulacije, ki je potekala 3 cikle, so primerjali drospirenon 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg v 24-dnevnem in 21-dnevnem režimu zdravljenja; razvoj foliklov je bil močnejše zavrt po 24-dnevnem režimu zdravljenja. Po v študiji načrtovani in namerni napaki 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-dnevnem režimu zdravljenja v primerjavi z ženskami, ki so bile na 24-dnevnem 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.

Mehanizem delovanja

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

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

Da bi določili učinkovitost in varnost kombinacije etinilestradiola/drospirenona pri ženskah z zmerno hudimi navadnimi aknami, so izvedli dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom primerjani študiji.

Po šestih mesecih zdravljenja se je pri kombinaciji etinilestradiol/drospirenon v primerjavi s placebom pokazalo statistično značilno 15,6 % zmanjšanje vnetnih sprememb (49,3 % v primerjavi s 33,7 %), 18,5 % zmanjšanje nevnetnih sprememb (40,6 % v primerjavi z 22,1 %) in 16,5 % zmanjšanje skupnega števila sprememb (44,6 % v primerjavi z 28,1 %). Poleg tega je po lestvici ISGA (*Investigator's Static Global Assessment*) oceni "čisto" ali "skoraj čisto" doseglo 11,8 % več žensk (18,6 % v primerjavi s 6,8 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Drospirenon

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se drospirenon hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 38 ng/ml, doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju enkratnega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 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 ter se ne veže na spolne hormone vežeči globulin (SHBG - *sex hormone binding globulin*) ali kortikoide vežeči globulin (CBG - *corticoid binding globulin*). Samo 3 – 5 % celotne koncentracije učinkovine v serumu je prisotne kot prosti steroid. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo drospirenona na beljakovine v serumu. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralnem jemanju v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, ki nastane z redukcijo in naknadno sulfatacijo. Drospirenon se presnavlja tudi oksidativno, kar katalizira CYP3A4.

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

Izločanje

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

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje serumske koncentracije drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja, okoli 70 ng/ml, dosežene po približno 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se zaradi razmerja končnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja kopiči za približno faktor 3.

Posebne populacije

Vpliv ledvične okvare

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina [CL_{Cr}] 50 – 80 ml/min) primerljiva tisti pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CL_{Cr}, 30 – 50 ml/min) je bila koncentracija drospirenona v serumu v povprečju 37 % večja 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 enkratnega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro ni bilo povezano z očitno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvečala nad zgornjo mejo normalnega območja niti v primeru sladkorne bolezni niti sočasnega zdravljenja s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki povečujeta nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da bolnice z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

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

- Etinilestradiol

Absorpcija

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

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za končno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično, veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in inducira povečanje koncentracije SHBG in CBG v serumu.

Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se v veliki meri presnovi med prvim prehodom skozi jetra in prebavila. Etinilestradiol se primarno presnavlja z aromatsko hidroksilacijo, toda nastaja veliko različnih hidroksiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati 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 CYP 3A4/5, CYP2C8 in CYP2J2.

Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči nespremenjen, je nepomemben. Razmerje med izločanjem

presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja.

Koncentracija etinilestradiola v serumu se kopiči za približno faktor 2,0 do 2,3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Še posebej študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah etinilestradiola/drospirenona, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Svetlo rumene aktivne tablete vsebujejo:

laktozo monohidrat

koruzni škrob

povidon

krospovidon

magnezijev stearat

barvilo Lake blend yellow LB 52001 (sestava: tartrazin (E102), sončno rumeno FCF (E110) in indigotin (E132)).

Zelene placebo (neaktivne) tablete:

laktoza monohidrat

rumeni železov oksid (E172)

brilijantno modro FCF (E133)

kalijev polakrilin

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v PVC/PVDC/aluminijaste pretisne omote.

En pretisni omot vsebuje 24 svetlo rumenih aktivnih tablet in 4 zelene placebo (neaktivne) tablete.

Velikosti pakiranja: 28 tablet (24 + 4), 84 tablet (72 + 12)

Pretisni omot je pakiran v trilaminatni mošnjiček.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02508/001-002

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.11.2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.12.2018