

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cricea 3 mg/0,02 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ružičasta filmom obložena tableta (aktivna tableta) sadrži 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 44 mg laktoze hidrata.

Jedna bijela placebo (neaktivna) filmom obložena tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 89,5 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Aktivna tableta je ružičasta, okrugla, ravna, filmom obložena tableta promjera 5,7 mm.

Neaktivna tableta je bijela, okrugla, ravna, filmom obložena tableta promjera 5,7 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Pri donošenju odluke o propisivanju lijeka Cricea treba uzeti u obzir trenutno prisutne individualne rizične faktore u žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te usporediti rizik od VTE uz primjenu lijeka Cricea s rizikom uz primjenu drugih kombiniranih hormonskih kontraceptiva (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Kako uzimati lijek Cricea**

Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, po potrebi uz malo tekućine, redosljedom označenim na blister pakiranju. Tablete se uzimaju bez prekida. Treba uzeti po jednu tabletu svaki dan uzastopno tijekom 28 dana. Primjena sljedećeg pakiranja počinje dan nakon primjene posljednje tablete prethodnog pakiranja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta (posljednji red) te možda neće završiti prije početka primjene sljedećeg pakiranja.

##### **Kako početi uzimati lijek Cricea**

- Bez prethodne primjene hormonskih kontraceptiva (u prošlom mjesecu)  
Uzimanje tableta treba započeti prvog dana ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja).

- Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv - KOK, vaginalni prsten ili transdermalni flaster)  
Najbolje bi bilo da žena započne uzimanje lijeka Cricea prvog dana nakon posljednje aktivne tablete (posljednja tableta koja sadrži djelatne tvari) prethodnog KOK-a, a najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja bez uzimanja tableta ili razdoblja uzimanja placebo tableta prethodnog KOK-a. U slučaju korištenja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, bilo bi najbolje da žena započne uzimanje lijeka Cricea na dan njihova uklanjanja, a najkasnije u vrijeme kad bi bila njihova sljedeća primjena.
- Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (tablete koje sadrže samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinog uloška (IUS) koji otpušta progestagen  
Žena može prijeći s tableta koje sadrže samo progestagen bilo koji dan (u slučaju implantata ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcija na dan sljedeće planirane injekcije), ali ju u svakom od navedenih slučajeva treba savjetovati da dodatno koristi mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.
- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće  
Žena može odmah započeti uzimanje. U tom slučaju ne mora koristiti dodatne mjere kontracepcije.
- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće  
Ženi treba savjetovati da počne s uzimanjem 21. do 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati da dodatno koristi mehaničku metodu kontracepcije tijekom prvih 7 dana. Međutim, ako je žena već imala spolni odnos, prije početka uzimanja KOK-a potrebno je isključiti trudnoću ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu.

Za žene koje doje vidjeti dio 4.6.

#### Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Propuštanje placebo tableta iz zadnjeg (četvrtog) reda blistera može se zanemariti. Međutim, treba ih baciti kako bi se izbjeglo nehotično produljivanje faze uzimanja placebo tableta. Sljedeće upute odnose se samo na propuštene aktivne tablete:

Ako korisnica kasni **manje od 24 sata** s uzimanjem tablete, kontracepcijska zaštita nije smanjena.

Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti uzimati sljedeće tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni **više od 24 sata** s uzimanjem tablete, kontracepcijska zaštita može biti smanjena.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi dvama temeljnim načelima:

1. Preporučeno razdoblje bez uzimanja hormonskih tableta je 4 dana. Uzimanje tableta nikada ne smije biti prekinuto dulje od 7 dana.
2. Potrebno je neprekidno uzimanje tableta tijekom 7 dana kako bi se postigla odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

U skladu s navedenim, u svakodnevnoj se praksi može dati sljedeći savjet:

- 1. - 7. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da će uzeti dvije tablete u isto vrijeme. Zatim treba nastaviti uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Dodatno treba koristiti mehaničku metodu kontracepcije, kao što je prezervativ, tijekom sljedećih 7 dana. Ako je u prethodnih 7 dana imala spolni odnos, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što je više tableta propušteno i što su propuštene tablete bliže fazi s placebo tabletama to je veći rizik od trudnoće.

- 8. - 14. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da će uzeti dvije tablete u isto vrijeme. Zatim treba nastaviti uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Ako je žena pravilno uzimala tablete 7 dana prije prve propuštene tablete nije potrebno koristiti dodatne mjere kontracepcije. Međutim, ako je propušteno više od jedne tablete, ženi treba savjetovati korištenje dodatnih mjera zaštite tijekom 7 dana.

- 15. - 24. dan

Rizik od smanjenja zaštite se povećava zbog nadolazeće faze primjene placebo tableta. Međutim, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta još se može spriječiti smanjenje kontracepcijske zaštite. Postupanjem u skladu s jednom od sljedeće dvije mogućnosti nema potrebe za dodatnim mjerama kontracepcije pod uvjetom da je žena 7 dana prije prve propuštene tablete sve tablete uzela pravilno. Ako to nije slučaj, žena treba postupiti u skladu s prvom mogućnošću i koristiti dodatnu zaštitu tijekom sljedećih 7 dana.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da će uzeti dvije tablete u isto vrijeme. Zatim treba nastaviti uzimati tablete u uobičajeno vrijeme dok ne potroši sve aktivne tablete. Četiri placebo tablete iz zadnjeg reda moraju se baciti. Odmah mora početi uzimati tablete iz novog blister pakiranja. Korisnica vjerojatno neće imati prijelomno krvarenje sve do kraja uzimanja aktivnih tableta iz drugog pakiranja, ali može doći do točkastog ili probojnog krvarenja tijekom uzimanja tableta.

2. Ženi se također može savjetovati da prekine uzimanje aktivnih tableta iz trenutnog blister pakiranja. U tom slučaju treba uzimati placebo tablete iz zadnjeg reda do najdulje 4 dana, uključujući i dane u kojima je propustila uzeti tablete, te zatim odmah nastaviti sa sljedećim blister pakiranjem.

Ako žena propusti tablete te nakon toga nema prijelomno krvarenje u fazi uzimanja placebo tableta, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

### **Upute u slučaju gastrointestinalnih poremećaja**

U slučaju težih gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanje ili proljev) apsorpcija možda neće biti potpuna te je potrebno primijeniti dodatne mjere kontracepcije. Ako povraćanje nastupi unutar 3 - 4 sata nakon uzimanja aktivne tablete, treba uzeti novu tabletu što je prije moguće. Novu tabletu, ako je moguće, treba uzeti unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tableta. Ako prođe više od 24 sata, treba primijeniti savjet za propuštene tablete naveden u dijelu 4.2 Postupak u slučaju propuštenih tableta. Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajen raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu/tablete iz dugog blister pakiranja.

### **Kako odgoditi prijelomno krvarenje**

Kako bi odgodila krvarenje žena treba nastaviti s uzimanjem tableta iz drugog blister pakiranja lijeka Cricea bez uzimanja placebo tableta iz trenutnog pakiranja. Produljenje može trajati koliko se god želi dok se ne potroše sve aktivne tablete drugog pakiranja. Tijekom produljenja žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Nakon faze uzimanja placebo tableta nastavlja se uobičajeno uzimanje lijeka Cricea.

Kako bi pomaknula krvarenje na neki drugi dan u tjednu od onog na koji je navikla sa sadašnjim rasporedom uzimanja, ženi se može savjetovati da skрати predstojeću fazu uzimanja placebo tableta za onoliko dana koliko želi. Što je to razdoblje kraće, veća je vjerojatnost da se neće pojaviti prijelomno krvarenje te da će doći do probojnog ili točkastog krvarenja tijekom primjene sljedećeg pakiranja (kao i u slučaju odgađanja mjesečnice).

### Način primjene

Za oralnu primjenu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se primjenjivati u niže navedenim stanjima. Ako se bilo koje od navedenih stanja pojavi prvi put tijekom primjene KHK-a, primjena lijeka mora se odmah prekinuti.

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Prisutnost venske tromboembolije (VTE) ili rizik od nje:
  - venska tromboembolija - postojeća VTE (na antikoagulansima) ili VTE u anamnezi (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - poznata urođena ili stečena predispozicija za vensku tromboemboliju, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S;

- veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4);
- visok rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost arterijske tromboembolije (ATE) ili rizik od nje:
  - arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris);
  - cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA) u anamnezi;
  - poznata urođena ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulant);
  - migrena s fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi;
  - visok rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog od ozbiljnih čimbenika rizika kao što je:
    - . dijabetes melitus s vaskularnim simptomima;
    - . teška hipertenzija;
    - . teška dislipoproteinemija.
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi, sve dok se vrijednosti testova jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti.
- Teška insuficijencija bubrega ili akutno bubrežno zatajenje.
- Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi (benigni ili maligni).
- Poznati ili suspekti maligniteti ovisni o utjecaju spolnih hormona (npr. genitalija ili dojki).
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje.
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Cricea.

Ženu treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja ili prvog pojavljivanja bilo kojeg od ovih stanja ili rizičnih faktora obrati svome liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Cricea.

U slučaju potvrđene ili suspektne VTE ili ATE primjenu KHK-a treba prekinuti. U slučaju da je započeto antikoagulantno liječenje, potrebno je uvesti odgovarajuću zamjensku metodu kontracepcije zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarina).

##### ● Poremećaji cirkulacije

##### Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije u usporedbi s rizikom bez KHK-a. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Cricea, mogu nositi i do dvostruko veći rizik. Odluka o primjeni bilo kojeg lijeka osim onog s najnižim rizikom od VTE može se donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se osiguralo da razumije rizik od VTE povezan s lijekom Cricea, kako postojeći čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je rizik od VTE najveći u prvoj godini primjene. Također postoje neki dokazi da je rizik veći kad se KHK počinje ponovo primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Od žena koje ne primjenjuju KHK i nisu trudne, otprilike će 2 od njih 10 000 razviti VTE tijekom razdoblja od jedne godine. Međutim, u svake pojedine žene rizik može biti puno veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

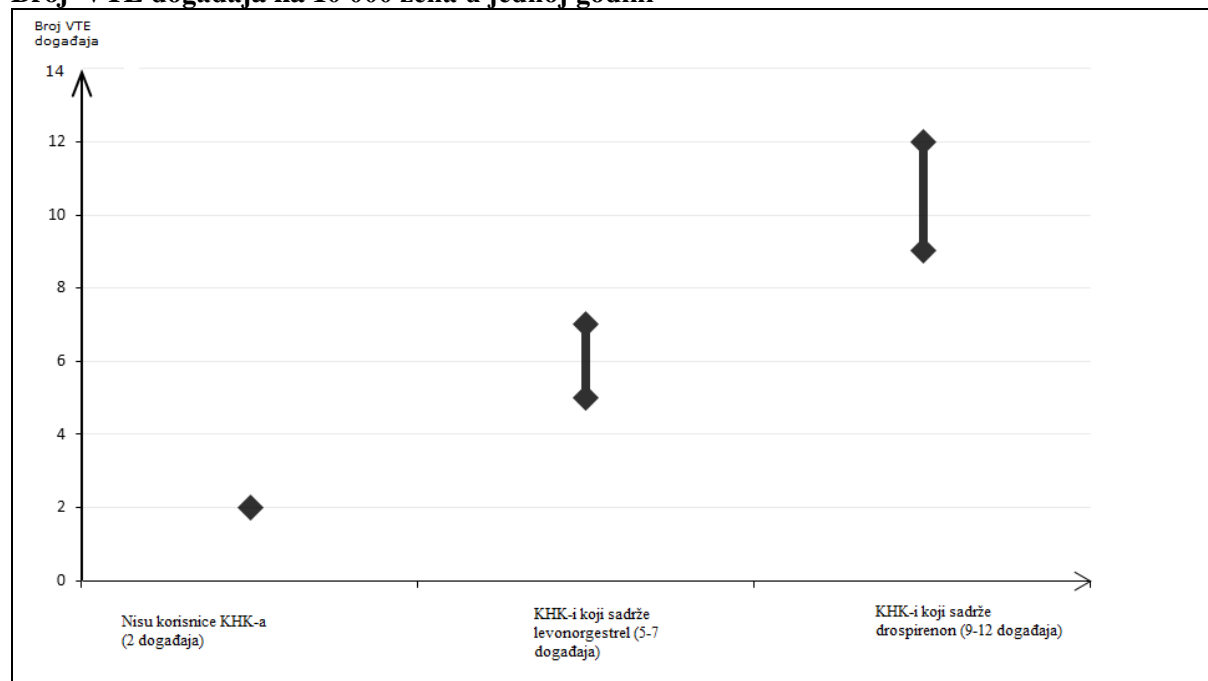
Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje koriste KHK koji sadrži drospirenon između 9 i 12 žena razviti VTE unutar jedne godine; u usporedbi s otprilike 6<sup>2</sup> žena od žena koje koriste KHK koji sadrži

levonorgestrel.

U oba slučaja broj slučajeva VTE po godini je manji od broja koji se očekuje tijekom trudnoće ili u postpartalnom razdoblju.

VTE može imati smrtni ishod u 1 - 2 % slučajeva.

### Broj VTE događaja na 10 000 žena u jednoj godini



U korisnica KHK-a iznimno rijetko je bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, renalnim ili retinalnim venama i arterijama.

<sup>1</sup> Ove su incidencije procijenjene na temelju svih podataka iz epidemioloških ispitivanja uz korištenje relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja točka raspona od 5 - 7 na 10 000 žena/godina, temeljeno na relativnom riziku za KHK-e koji sadrže levonorgestrel naspram rizika bez KHK-a od približno 2,3 - 3,6.

### Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može značajno porasti u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito u slučaju višestrukih čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Lijek Cricea kontraindiciran je ako žena ima višestruke čimbenike rizika zbog čega je rizik od venske tromboze visok (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika moguće je da je porast rizika veći od zbroja pojedinih čimbenika - u tom slučaju treba uzeti u obzir ukupan rizik od VTE.

Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, KHK se ne smije propisati (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomene
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik značajno raste s porastom BMI-a. Osobito je važno uzeti u obzir prisutni li su i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veći kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma. Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom dulje od 4 sata, također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu tableta (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata najmanje 4 tjedna unaprijed) te nastaviti s primjenom tek dva tjedna nakon potpune remobilizacije. Za izbjegavanje neželjene trudnoće treba primijeniti drugu metodu

drugim čimbenicima rizika.	kontracepcije. Ako primjena lijeka Cricea nije prekinuta unaprijed potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (pojava venske tromboembolije u braće/sestara ili roditelja, osobito u mlađoj dobi, npr. prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti specijalistu na savjetovanje prije donošenja odluke u primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) te anemija srpastih stanica.
Porast dobi	Osobito nakon 35. godine života.

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoziteta vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir i povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju od 6 tjedana puerperija (za informacije o trudnoći i dojenju vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

Ženama treba savjetovati da u slučaju pojave simptoma potraže hitnu medicinsku pomoć i da obavijeste liječnika da uzimaju KHK.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- jednostrano oticanje noge i/ili stopala ili uzduž vene u nozi;
- bol ili osjetljivost u nozi koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- topliju zahvaćenu nogu, crvenu ili promijenjenu boju kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadan nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadan kašalj koji može biti popraćen hemoptizom;
- oštru bol u prsima;
- jaku ošamućenost ili omaglicu;
- brze ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak zraka, kašalj) su nespecifični i mogu se pogrešno protumačiti kao uobičajeniji ili manje teški događaji (npr. respiratorne infekcije).

Ostali znakovi vaskularne okluzije mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojenost ekstremiteta.

Ako dođe do okluzije u oku simptomi mogu varirati od bezbolnog zamućenja vida koje može progredirati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida može nastupiti gotovo odmah.

### **Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)**

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### **Čimbenici rizika za ATE**

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog događaja u korisnica KHK-a raste u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Lijek Cricea kontraindiciran je ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog čega je rizik od arterijske tromboze visok (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika moguće je da je porast rizika veći od zbroja pojedinih čimbenika - u tom slučaju treba uzeti u obzir ukupan rizik. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, KHK se ne smije propisati (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za ATE**

Rizični faktor	Objašnjenje
Porast dobi	Osobito iznad 35. godine života.
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti KHK. Ženama starijima od 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da koriste drugu metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik značajno raste s porastom BMI-a. Osobito važno u žena koje imaju dodatne čimbenike rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (pojava arterijske tromboembolije u braće/sestara ili roditelja, osobito u mlađoj dobi, npr. prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu treba uputiti specijalistu na savjetovanje prije donošenja odluke u primjeni bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Učestalija pojava ili teža migrena tijekom primjene KHK-a (što može biti prodromalno stanje za cerebrovaskularni događaj) može biti razlog da se primjena lijeka odmah prekine.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, bolest srčanih zalistaka i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija te sistemski eritemski lupus.

**Simptomi ATE**

Ženama treba savjetovati da u slučaju pojave simptoma potraže hitnu medicinsku pomoć i da obavijeste liječnika da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog događaja mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadno otežano hodanje, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu konfuziju, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jednom ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu s epileptičkim napadajem ili bez njega.

Prolazni simptomi upućuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsima, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili osjećaj gušenja;
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu;
- izrazitu slabost, tjeskobu ili nedostatak zraka;
- brze ili nepravilne otkucaje srca.

- **Tumori**

U nekim epidemiološkim ispitivanjima zabilježen je povećan rizik od raka vrata maternice kod dugotrajne primjene KOK-a (> 5 godina), no još je upitno do koje se mjere taj rizik može pripisati istodobnom utjecaju seksualnog ponašanja i drugih čimbenika kao što je humani papiloma virus (HPV).

U metaanalizi 54 epidemiološka ispitivanja zabilježeno je da postoji blago povećan relativni rizik (RR = 1,24) za postavljanje dijagnoze raka dojke u žena koje trenutno koriste KOK-e. Povećan rizik postepeno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka primjene KOK-a. S obzirom da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, razlika u većem broju postavljenih dijagnoza raka dojke u

trenutnih i nedavnih korisnica KOK-a je mala u usporedbi s ukupnim rizikom od raka dojke. Ova ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Uočen obrazac povećanog rizika može biti zbog ranijeg postavljanja dijagnoze raka dojke u korisnica KOK-a, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije oba razloga. Rak dojke dijagnosticiran u žena koje su bilo kada koristile KOK češće je bio manje klinički uznapredovao od raka dijagnosticiranog u žena koje nikada nisu koristile KOK.

U rijetkim su slučajevima zabilježeni benigni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori jetre u korisnica KOK-a. U izoliranim slučajevima ovi su tumori doveli do intraabdominalnih krvarenja opasnih po život. Tumor jetre treba uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu kada u žena koje uzimaju KOK-e dođe do jake boli u gornjem dijelu abdomena, povećanja jetre te znakova intraabdominalnog krvarenja.

Uz primjenu KOK-a s većim dozama (50 µg etinilestradiola) rizik od raka endometrija i ovarija je smanjen. Vrijedi li isto i za KOK-e s manjim dozama tek treba potvrditi.

- **Druga stanja**

Progestagenska komponenta lijeka Cricea antagonist je aldosterona sa svojstvom štednje kalija. U većini se slučajeva ne očekuje povećanje razine kalija. Međutim, u kliničkom ispitivanju u nekih bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su istodobno uzimale lijekove koji štede kalij, razine kalija u serumu su blago, ali ne značajno, porasle tijekom uzimanja drospirenona. Zbog toga se preporučuje provjeriti razinu serumskog kalija tijekom prvog ciklusa primjene u bolesnica sa znakovima renalne insuficijencije i serumskim vrijednostima kalija na gornjoj granici referentnog raspona prije primjene, i to osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij. Vidjeti također dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili hipertrigliceridemijom u obiteljskoj anamnezi mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa za vrijeme primjene KOK-a.

Iako je u mnogih žena koje uzimaju KOK-e zabilježen blagi porast krvnog tlaka, slučajevi klinički značajnog porasta tlaka su rijetki. Samo je u tim rijetkim slučajevima opravdano odmah prekinuti uzimanje KOK-a. Ako su tijekom primjene KOK-a u slučaju prethodno postojeće hipertenzije vrijednosti krvnog tlaka stalno povećane ili ako značajan porast krvnog tlaka ne reagira odgovarajuće na liječenje antihipertenzivima, primjena KOK-a mora se prekinuti. Kada se to smatra primjerenim, primjena KOK-a može se nastaviti ako se mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka antihipertenzivnim liječenjem.

Zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja i u trudnoći i uz primjenu KOK-a, iako povezanost s njihovom primjenom nije jasno dokazana: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes i gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid uzimanja KOK-a dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti. Ponovno pojavljivanje kolestatske žutice i/ili pruritusa povezanog s kolestazom koji su se prethodno pojavili tijekom trudnoće ili prethodnog uzimanja spolnih hormona zahtijevaju prekid primjene KOK-a.

Iako KOK-i mogu imati utjecaj na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenom terapijskog režima u žena s dijabetesom koje koriste kombinirane KOK-e s niskim dozama (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene s dijabetesom treba se pažljivo pratiti, osobito u početku uzimanja KOK-a.

Tijekom primjene KOK-a prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva. Depresija može biti ozbiljna te je dobro poznat rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. Žene



treba savjetovati da se u slučaju promjena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i one nastale ubrzo nakon početka primjene, jave svom liječniku.

Ponekad se može pojaviti kloazma, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KOK-e.

### **Zdravstveni pregled/savjetovanje**

Prije uvođenja ili ponovne primjene lijeka Cricea, mora se uzeti potpuna osobna anamneza (uključujući obiteljsku anamnezu) te isključiti trudnoća. Potrebno je izmjeriti krvni tlak te napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik primjene lijeka Cricea u usporedbi s drugim KHK-ima, simptomima VTE i ATE, poznatim čimbenicima rizika te o tome što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu također treba uputiti da pažljivo pročita uputu o lijeku te da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu te biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena djelotvornost**

Djelotvornost KOK-a može biti smanjena u slučaju npr. propuštenih aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2), gastrointestinalnih poremećaja tijekom uzimanja aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2) ili istodobnog uzimanja drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Uz sve KOK-e može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Zbog toga ocjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od otprilike tri ciklusa.

Ako nepravilnosti krvarenja perzistiraju ili se jave nakon prethodno pravilnih ciklusa treba razmotriti uzroke koji nisu povezani s hormonima te provesti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključilo malignitet ili trudnoću. Te mjere mogu uključivati i kiretažu.

U nekih se žena neće javiti prijelomno krvarenje tijekom uzimanja placebo tableta. Ako se KOK uzimao u skladu s uputama navedenima u dijelu 4.2 nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako se KOK nije uzimao u skladu s tim uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako su izostala dva prijelomna krvarenja, prije nastavka primjene KOK-a mora se isključiti trudnoću.

Jedna ružičasta aktivna tableta sadrži 44 mg laktoze, a svaka bijela neaktivna tableta sadrži 89,5 mg bezvodne laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Napomena: Kako bi se utvrdile moguće interakcije, potrebno je pročitati informacije o istodobno propisivanim lijekovima.

- **Djelovanje drugih lijekova na lijek Cricea**

Do interakcija može doći s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može imati za posljedicu pojačan klirens spolnih hormona te dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

### Zbrinjavanje

Indukcija enzima može se uočiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se može vidjeti unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka liječenja indukcija enzima može trajati još otprilike 4 tjedna.

### Kratkotrajno liječenje

Žene liječene lijekovima koji induciraju enzime privremeno trebaju dodatno koristiti mehaničku ili neku drugu metodu kontracepcije uz KOK. Mehaničku metodu kontracepcije mora se koristiti tijekom cijelog razdoblja istodobnog uzimanja lijeka te tijekom 28 dana nakon prekida uzimanja. Ako liječenje traje dulje od trajanja primjene aktivnih tableta u pakiranju KOK-a, placebo tablete se moraju baciti te odmah nastaviti s primjenom sljedećeg pakiranja KOK-a.

### Dugotrajno liječenje

U žena na dugotrajnom liječenju lijekovima koji induciraju jetrene enzime, preporučuje se druga, pouzdana nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su opisane sljedeće interakcije.

*Tvari koje pojačavaju klirens KOK-a (smanjena djelotvornost KOK-a indukcijom enzima), npr.:* barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi protiv HIV-a (ritonavir, nevirapin i efavirenz) te moguće i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramata te lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospine trave (*Hypericum perforatum*).

### *Tvari s promjenjivim djelovanjem na klirens KOK-a*

Kada se primjenjuju istodobno s KOK-ima mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i ne-nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući i kombinacije s inhibitorima HCV-a mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije estrogena ili progestina. Krajnji učinak ovih promjena može u nekim slučajevima biti klinički relevantan.

Zbog toga je potrebno pročitati informacije o istodobno primjenjivanim lijekovima za HIV/HCV kako bi se identificirale moguće interakcije te odgovarajuće preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje žena na terapiji inhibitorima proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze treba koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

### *Tvari koje smanjuju klirens KOK-a (inhibitori enzima)*

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima nije poznat.

Istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije estrogena, progestina ili oba hormona.

U ispitivanju višestrukih doza s kombinacijom drospirenon (3 mg/dan) / etinilestradiol (0,02 mg/dan) istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povećala je AUC (0-24 h) drospirenona 2,7 puta te etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg/dan povećavaju plazmatske koncentracije etinilestradiola za 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istodobno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- **Djelovanje lijeka Cricea na druge lijekove**

KOK-i mogu djelovati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. U skladu s tim koncentracije u plazmi i tkivima mogu se povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na temelju ispitivanja interakcija *in vivo* u žena koje su dobrovoljno sudjelovale u ispitivanju, a uzimale su omeprazol, simvastatin ili midazolam kao marker supstrat, nije vjerojatna klinički značajna interakcija drospirenona pri dozama od 3 mg s drugim djelatnim tvarima čiji je metabolizam posredovan citokromom P450.

Klinički podaci upućuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata za CYP1A2 što dovodi do blagog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) porasta njihove koncentracije u plazmi.

- **Farmakodinamičke interakcije**

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Zbog toga korisnice lijeka Cricea moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) prije početka terapije navedenim režimima kombinacije lijekova. Lijek Cricea može se ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka terapije tim režimima kombinacije lijekova.

U bolesnica bez insuficijencije bubrega istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili NSAIL-ova nije značajno utjecala na razine kalija u serumu. Međutim, istodobna primjena lijeka Cricea s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije ispitivana. U takvom slučaju treba provjeriti razinu kalija u serumu tijekom prvog terapijskog ciklusa. Vidjeti također dio 4.4.

- **Drugi oblici interakcija**

#### **Laboratorijski nalazi**

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežne žlijezde i bubrega, plazmatske razine proteina (nosača), npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidnih/lipoproteinskih frakcija, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju unutar normalnog raspona laboratorijskih vrijednosti. Drospirenon svojim blagim antimineralokortikoidnim djelovanjem inducira porast aktivnosti renina u plazmi i porast razine aldosterona.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ovaj lijek nije indiciran tijekom trudnoće

Ako tijekom primjene drospirenona/etinilestradiola dođe do trudnoće, primjena se mora odmah prekinuti. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećan rizik od prirođenih anomalija u djece rođene od žena koje su koristile KOK-e prije trudnoće, niti teratogene učinke kada su se KOK-i nehotično primjenjivali tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su nuspojave tijekom trudnoće i laktacije (vidjeti dio 5.3). Na temelju ovih podataka o životinjama nuspojave zbog hormonskog djelovanja aktivnih tvari ne mogu se isključiti. Međutim, općenito iskustvo s KOK-ima tijekom trudnoće nije pružilo dokaze stvarnih nuspojava u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni drospirenona/etinilestradiola tijekom trudnoće su previše ograničeni da bi se moglo donijeti zaključke o negativnom djelovanju drospirenona/etinilestradiola na trudnoću i zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Za sada nema dostupnih relevantnih epidemioloških podataka. Pri ponovnom uvođenju drospirenona/etinilestradiola treba se uzeti u obzir povećan rizik od VTE tijekom postpartalnog razdoblja (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

##### Dojenje

KOK-i mogu utjecati na laktaciju jer mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčinog mlijeka.

Zbog toga se primjena KOK-a općenito ne preporučuje dok majka koja doji ne odvikne dijete od dojenja. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučivati u majčino mlijeko tijekom primjene KOK-a. Te količine mogu utjecati na dijete.

##### Plodnost

Ovaj lijek indiciran je za sprečavanje trudnoće. Za podatke o vraćanju plodnosti vidjeti dio 5.1.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. U korisnica KOK-a nije uočen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Za ozbiljne nuspojave u korisnica KOK-a vidjeti također dio 4.4.

Tijekom primjene drospirenona/etinilestradiola prijavljene su sljedeće nuspojave:

Niže prikazana tablica navodi nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (MedDRA SOC). Učestalosti se temelje na podacima iz kliničkog ispitivanja. Za opis određene nuspojave, njezinih sinonima i povezanih stanja korišten je najprikladniji MedDRA pojam.

Nuspojave lijeka povezane s primjenom drospirenona/etinilestradiola kao oralnog kontraceptiva ili u liječenju umjereno teških *acne vulgaris* prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i MedDRA pojmovima

Organski sustav (MedDRA)	Učestalost nuspojava			
	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija, Trombocitemija	
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijska reakcija	Preosjetljivost
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaji	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Pojačan apetit Anoreksija Hiperkalijemija Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna nestabilnost	Depresija Nervoza Somnolencija	Anorgazmija, Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Parestezije	Vrtoglavica Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis Suho oko Poremećaj oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Krvožilni poremećaji		Migrena Varikozne vene Hipertenzija	Flebitis, Krvožilni poremećaj Epistaksa Sinkopa Venska tromboembolija (VTE),	

			Arterijska tromboembolija (ATE)	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina	Bol u abdomenu, Povraćanje, Dispepsija, Flatulencija, Gastritis, Dijareja	Uvećani abdomen, Poremećaj probavnog sustava Osjećaj punoće u probavnom sustavu Hijatalna hernija, Oralna kandidijaza Konstipacija Suha usta	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Bilijarna bol Kolecistitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Akne, Pruritus Osip	Kloazma, Ekcem Alopecija Akneiformni dermatitis Suha koža Nodozni eritem Hipertrihoza Poremećaj kože Strije Kontaktni dermatitis Fotoosjetljivi dermatitis Kožni čvor	Multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Bolovi u leđima Bolovi u ekstremitetima Grčevi u mišićima		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Bol u dojkama, Metroragija* Amenoreja	Vaginalna kandidijaza, Bol u maloj zdjelici, Povećanje dojki Fibrocistične promjene dojki Krvarenje iz uterusa/vagine* Iscjedak Valunzi Vaginitis Menstrualni poremećaj Dismenoreja Hipomenoreja Menoragija Suhoća rodnice Sumnjiv nalaz Papanicolaou testa Smanjen libido	Dispareunija Vulvovaginitis Postkoitalno krvarenje Prijelomno krvarenje Cista u dojci Hiperplazija dojki Neoplazme dojki Cervikalni polip Atrofija endometrija Cista ovarija Povećanje uterusa	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu</b>		Astenija Pojačano znojenje	Malaksalost	

<b>primjene</b>		Edem (generalizirani edem, periferni edem, edem lica)		
<b>Pretrage</b>		Porast tjelesne težine	Smanjenje tjelesne težine	

\*nepravilnosti krvarenja obično se povuku tijekom nastavka liječenja

#### *Opis odabranih nuspojava*

U žena koje koriste KHK-e uočen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, što je detaljnije opisano u dijelu 4.4.

U žena koje koriste KOK-e prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave, koje su opisane u dijelu 4.4 "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi":

- venski tromboembolijski poremećaji;
- arterijski tromboembolijski poremećaji;
- hipertenzija;
- tumori jetre;
- pojava ili pogoršanje stanja za koja nije dokazana povezanost s primjenom KOK-a: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremijski sindrom; kolestatska žutica;
- kloazma;
- akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid uzimanja KOK-a dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti.
- egzogeni estrogeni mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Učestalost postavljanja dijagnoze raka dojke je vrlo malo povećana u korisnicima KOK-a. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost je mala u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Uzročna povezanost s primjenom KOK-a nije poznata. Za daljnje informacije vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

#### *Interakcije*

Probojno krvarenje i/ili kontracepcijski neuspjeh može biti posljedica interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Još nije bilo slučajeva predoziranja drospirenonom/etinilestradiolom. Na temelju općeg iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima simptomi koji bi se mogli pojaviti u slučaju predoziranja aktivnim tabletama su mučnina, povraćanje i prijelomno krvarenje. Prijelomno krvarenje se može pojaviti čak i u djevojčica prije menarhe ako slučajno uzmu lijek. Nema antidota, a daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav; progestageni i estrogini, fiksne kombinacije  
ATK oznaka: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,41 (gornja granica pouzdanosti od 95 %, dvostrano: 0,85).  
Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh bolesnice): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95 %, dvostrano: 1,30).

#### Mehanizam djelovanja

Kontracepcijski učinak drospirenona/etinilestradiola temelji se na interakciji različitih čimbenika od kojih se najvažnijima smatraju inhibicija ovulacije i promjene endometrija.

#### Farmakodinamički učinak

U ispitivanju inhibicije ovulacije kroz 3 ciklusa u kojem je uspoređena primjena 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola u režimima od 24 dana i u režimu od 21 dan, režim od 24 dana bio je povezan s jačom supresijom razvoja folikula. Nakon namjerno izazvanih grešaka u doziranju tijekom trećeg ciklusa, u većeg udjela žena na režimu od 21 dana uočena je aktivnost jajnika, uključujući i pojavu ovulacija, u usporedbi sa ženama na režimu od 24 dana. Aktivnost jajnika vratila se na razinu prije uzimanja lijeka tijekom ciklusa nakon prekida uzimanja lijeka u 91,8 % žena koje bile na režimu od 24 dana.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj je lijek kombinirani oralni kontraceptiv s etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskom rasponu drospirenon također ima antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Nema estrogeno, glukokortikoidno niti antiglukokortikoidno djelovanje. Zbog toga je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan onome prirodnog hormona progesterona.

Klinička ispitivanja upućuju na to da blaga antimineralokortikoidna svojstva drospirenona/etinilestradiola rezultiraju blagim antimineralokortikoidnim djelovanjem.

Dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja provedena su kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost drospirenona/etinilestradiola u žena s umjereno teškim *acne vulgaris*.

Nakon šest mjeseci liječenja drospirenon/etinilestradiol je u usporedbi s placebom pokazao statistički značajno veće smanjenje broja upalnih lezija za 15,6 % (49,3 % naprama 33,7 %), broja neupalnih lezija za 18,5 % (40,6 % naprama 22,1 %) te ukupnog broja lezija za 16,5 % (44,6 % naprama 28,1 %). Osim toga, veći postotak ispitanica, 11,8 % (18,6 % prema 6,8 %), imale su ocjenu „čisto“ ili „gotovo čisto“ na ISGA ljestvici (engl. *Investigator's Static Global Assessment*, ISGA).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### **• Drospirenon**

#### Apsorpcija

Peroralno primijenjen drospirenon se brzo i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalne koncentracije djelatne tvari u serumu od otprilike 38 ng/ml postižu se otprilike 1-2 sata nakon jednokratne ingestije. Bioraspoloživost iznosi između 76 i 85 %. Istodobna ingestija hrane ne utječe na bioraspoloživost drospirenona.

#### Distribucija

Nakon peroralne primjene serumske se razine drospirenona smanjuju s terminalnim poluvijekom od 31 sata. Drospirenon se veže na serumski albumin, a ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) niti globulin koji veže kortikosteroide (CBG). Samo je 3 - 5 % ukupne koncentracije djelatne tvari u serumu prisutno u obliku slobodnog steroida. Porast SHBG-a induciran etinilestradiolom ne utječe na vezanje drospirenona na serumske proteine. Prosječan prividni volumen distribucije drospirenona iznosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformacija

Drospirenon se nakon peroralne primjene opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su kiseli oblik drospirenona koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena, i 4,5-dihidrodrospirenon-3-sulfat koji nastaje redukcijom te zatim sulfatacijom. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu kataliziranom enzimom CYP3A4.

Drospirenon *in vitro* može slabo do umjereno inhibirati enzime CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 citokroma P450.

### Eliminacija

Stopa metaboličkog klirensa drospirenona iz seruma je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se u nepromijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izlučuju se fecesom i urinom s omjerom izlučivanja od otprilike 1,2 do 1,4. Poluvijek izlučivanja metabolita urinom i fecesom iznosi približno 40 sati.

### Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom terapijskog ciklusa maksimalne koncentracije drospirenona u serumu u stanju dinamičke ravnoteže od oko 70 ng/ml postižu se nakon otprilike 8 dana liječenja. Razina drospirenona u serumu nakuplja se uz faktor od oko 3, kao posljedica omjera terminalnog poluvijeka i intervala doziranja.

### Posebne populacije

#### *Utjecaj oštećenja funkcije bubrega*

Serumske razine drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl 50 - 80 ml/min) bile su usporedive s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Razine drospirenona u serumu bile su prosječno 37 % veće u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30 - 50 ml/min) u usporedbi s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Liječenje drospirenonom dobro su podnosile i žene s blagim i žene s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Pri liječenju drospirenonom nisu uočeni nikakvi klinički značajni učinci na koncentraciju kalija u serumu.

#### *Utjecaj oštećenja funkcije jetre*

U ispitivanju jednokratnih doza, oralni klirens (Cl/F) bio je smanjen približno 50 % u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s onim u žena s normalnom funkcijom jetre. Uočen pad klirensa drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije se očitovao kao bilo kakva vidljiva razlika koncentracije kalija u serumu. Čak i uz dijabetes i istodobnu primjenu spironolaktone (dva predispozicijska čimbenika za hiperkalijemiju) nije uočen porast koncentracija kalija u serumu iznad gornje granice normalnog raspona. Može se zaključiti da bolesnice s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) dobro podnose drospirenon.

#### *Etničke skupine*

Nisu uočene klinički relevantne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između bjelkinja i žena japanskog porijekla.

### • **Etinilestradiol**

#### Apsorpcija

Peroralno primijenjen etinilestradiol apsorbira se brzo i potpuno. Vršna koncentracija u serumu od oko 33 pg/ml postiže se u roku od 1 - 2 sata nakon jednokratne peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost kao posljedica predsistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska iznosi približno 60 %. Istodobno uzimanje hrane smanjilo je bioraspoloživost etinilestradiola u oko 25 % ispitanica dok u drugih promjene nisu uočene.

#### Distribucija

Razine etinilestradiola u serumu opadaju u dvije faze; terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvijek od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri nespecifično veže za serumski albumin (približno 98,5 %) te izaziva porast serumskih koncentracija SHBG-a i globulina koji veže



kortikosteroide (CBG). Određen je prividni volumen distribucije od oko 5 l/kg.

#### Biotransformacija

Etinilestradiol u značajnoj mjeri podliježe metabolizmu prvog prolaza u crijevu i jetri. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom pri čemu nastaju različiti hidroksilirani i metilirani metaboliti koji su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Stopa klirensa metabolita etinilestradiola je oko 5 ml/min/kg.

Etinilestradiol je *in vitro* reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u neizmijenjenom obliku u značajnoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i žuči u omjeru 4:6. Poluvijek izlučivanja metabolita iznosi oko jedan dan.

#### Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa liječenja, a razine etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od otprilike 2,0 do 2,3.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Učinci drospirenona i etinilestradiola u laboratorijskih životinja bili su ograničeni na one povezane s njihovim poznatim farmakološkim djelovanjem. To se osobito odnosi na ispitivanja reproduktivne toksičnosti koja su pokazala embriotoksične i fetotoksične učinke u životinja koji se smatraju specifičnima za vrstu. Pri izloženostima većima od izloženosti korisnica drospirenona/etinilestradiola, učinci na spolnu diferencijaciju uočeni su u fetusa štakora, ali ne i majmuna. Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da etinilestradiol i drospirenon mogu predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### **Aktivne filmom obložene tablete (ružičaste tablete):**

##### Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
povidon  
karmelozanatrij, umrežena  
polisorbat 80  
magnezijev stearat

##### Ovojnica tablete:

Opadry pink II (poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran; titanijev dioksid (E171); makrogol; talk; željezov oksid, žuti (E172); željezov oksid, crveni (E172); željezov oksid, crni (E172))

#### **Neaktivne filmom obložene tablete (bije):**

##### Jezgra tablete:

laktoza, bezvodna  
povidon  
magnezijev stearat

##### Ovojnica tablete:

Opadry white II (poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Filmom obložene tablete pakirane su u PVC/PVDC/Al blisterima.

Svaki blister sadrži 24 ružičaste, aktivne filmom obložene tablete u 1., 2., 3. i 4. redu te 4 bijele, placebo filmom obložene tablete u 4. redu.

Kartonska kutija sadrži jedan blister s 28 tableta (24 ružičaste i 4 bijele tablete), samoljepljivu traku sa 7 dana u tjednu i uputu o lijeku.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
Tel: +386 1 300 42 90  
Fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-623497466

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. ožujka 2019.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. kolovoza 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. kolovoza 2023.