

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Crypineo 3 mg/0,03 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg drospirenona i 0,03 mg etinilestradiola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 62 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugle, ravne, žute, filmom obložene tablete promjera 5,7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija

Pri donošenju odluke o propisivanju lijeka Crypineo 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 Crypineo 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 Crypineo

Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, po potrebi uz malo tekućine, redosljedom označenim na blister pakiranju. Treba uzeti po jednu tabletu svaki dan uzastopno tijekom 21 dana. Primjena sljedećeg pakiranja počinje nakon razdoblja od 7 dana bez primjene tableta tijekom kojeg obično nastupa prijelomno krvarenje. Ono obično počinje 2-3 dana nakon posljednje tablete te možda neće završiti prije početka primjene sljedećeg pakiranja.

Kako početi uzimati lijek Crypineo

- 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 Crypineo 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 Crypineo 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

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena.

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

Ako žena kasni s uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena.

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

1. 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. tjedan

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 uobičajenom razdoblju bez tableta to je veći rizik od trudnoće.

• 2. tjedan

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.

• 3. tjedan

Rizik od smanjenja zaštite se povećava zbog nadolazećeg razdoblja od 7 dana bez 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. Mora početi

uzimati tablete iz novog blister pakiranja čim završi s trenutnim, tj. bez pauze između dva pakiranja. Korisnica vjerojatno neće imati prijelomno krvarenje sve do kraja uzimanja tableta iz drugog pakiranja, ali može doći do točkastog ili probojnog krvarenja tijekom uzimanja tableta.

2. Ženi se također može savjetovati da prekine uzimanje tableta iz trenutnog blister pakiranja. U tom slučaju treba imati pauzu, razdoblje bez uzimanja tableta do najdulje 7 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 prvom redovitom razdoblju bez 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 tablete, treba uzeti novu tabletu što je prije moguće. Novu tabletu, ako je moguće, treba uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja tableta. Ako prođe više od 12 sati, 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 Crypineo bez razdoblja bez tableta. Produljenje može trajati koliko se god želi dok se ne potroše sve tablete drugog pakiranja. Tijekom produljenja žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Nakon uobičajenog razdoblja od 7 dana bez tableta nastavlja se uobičajeno uzimanje lijeka Crypineo.

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 predstojeće razdoblje bez 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).

Pedijatrijska populacija

Drospirenon/etinilestradiol je indiciran samo poslije menarhe. Na temelju epidemioloških podataka prikupljenih na više od 2000 adolescentica u dobi ispod 18 godina, nema podataka koji upućuju na razliku u sigurnosti i djelotvornosti primjene u ovoj dobnoj skupini i u žena starijih od 18 godina.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) 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 sa žarišnim 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 Crypneo.

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 Crypneo. 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 Crypneo, 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 Crypneo, kako trenutno 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.**

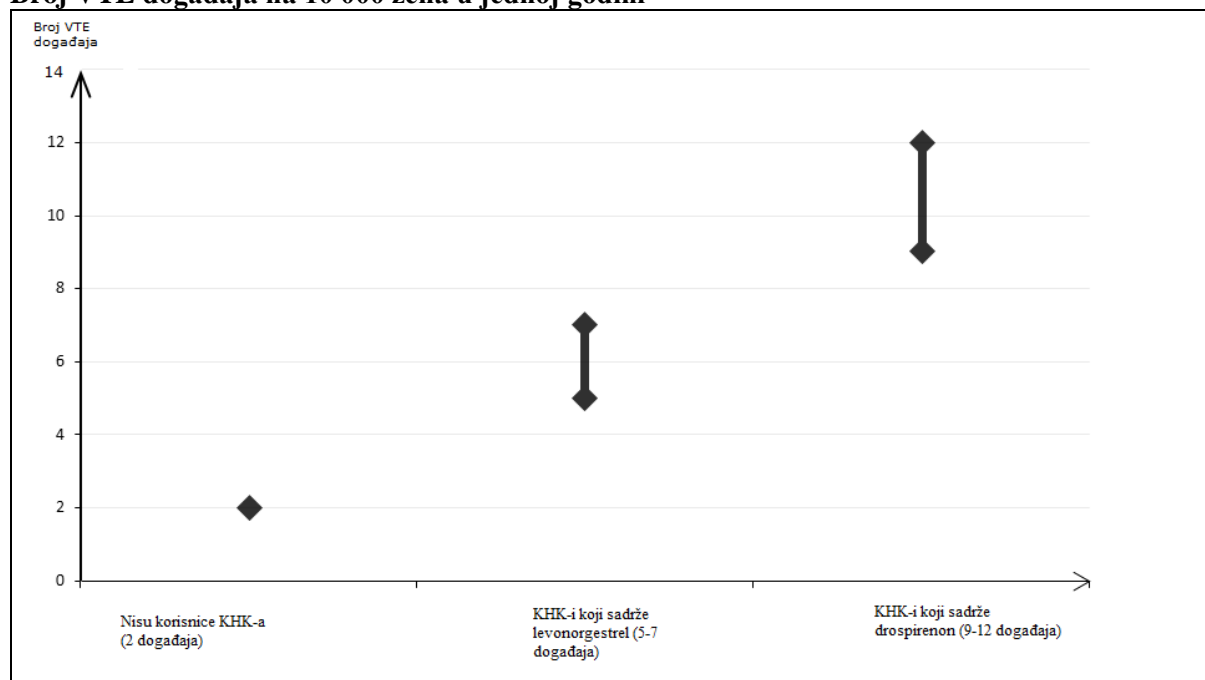
Od žena koje ne primjenjuju KHK i nisu trudne, otprilike će 2 od njih 10 000 razviti VTE tijekom razdoblja od jedne godine. Međutim, u svake pojedine žene rizik može biti puno veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se¹ 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 6² 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.

¹ 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.

² 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 Crypinoe 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	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	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.	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 kontracepcije.
Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom dulje od 4 sata, također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	Ako primjena lijeka Crypinoe 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.
Druge zdravstvene stanje povezane 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-a (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:

- iznenađan nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenađan 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: iznenađnu 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 Crypinoe 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

Čimbenik rizika	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 ²)	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 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 nižim dozama tek treba potvrditi.

- **Druga stanja**

Progestagenska komponenta lijeka Crypneo 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 estrogene 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 Crypneo, 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 Crypineo 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 tableta (vidjeti dio 4.2), gastrointestinalnih poremećaja (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 isključili malignitet ili trudnoću. Te mjere mogu uključivati i kiretažu.

U nekih se žena neće javiti prijelomno krvarenje tijekom razdoblja bez 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 trudnoća.

Ovaj lijek sadrži 62 mg laktoze po tableti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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 Crypineo

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 tableta u pakiranju KOK-a, mora se odmah nastaviti s primjenom sljedećeg pakiranja KOK-a, bez uobičajenog razdoblja bez tableta.

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, topirammat 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 Crypino 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 Crypino moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) prije početka terapije navedenim režimima kombinacije lijekova. Lijek Crypino može se ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka terapije navedenim režimima kombinacije lijekova.

U bolesnica bez insuficijencije bubrega istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili NSAID-ova nije značajno utjecala na razine kalija u serumu. Međutim, istodobna primjena lijeka Crypinoe 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.

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:

Organski sustav	Učestalost nuspojava
-----------------	----------------------

(MedDRA)	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, Astma
Psihijatrijski poremećaji	Depresivno raspoloženje	Povećan libido Smanjen libido	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		
Poremećaji uha i labirinta			Hipoakuzija
Krvožilni poremećaji	Migrena	Hipertenzija Hipotenzija	Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Dijareja	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne Ekcem Pruritus Alopecija	Nodozni eritem Multiformni eritem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Menstrualni poremećaji Intermenstrualno krvarenje Bol u dojkama Osjetljivost dojki Vaginalni iscjedak Vulvovaginalna kandidijaza	Povećanje dojki Vaginalna infekcija	Iscjedak iz dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Zadržavanje tekućine Povećana tjelesna težina Smanjena tjelesna težina	

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 vrte na normalne vrijednosti;
- egzogeni estrogene 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 takvom slučaju 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 estrogene, fiksne kombinacije
ATK oznaka: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,09 (gornja granica pouzdanosti od 95 %, dvostrano: 0,32).
Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh bolesnice): 0,57 (gornja granica pouzdanosti od 95 %, dvostrano: 0,90).

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

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.

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 spironolaktona (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

Etinilestradiol se nakon ingestije apsorbira brzo i potpuno. Nakon primjene 30 µg, vršna koncentracija u plazmi od oko 100 pg/ml postiže se 1 - 2 sata nakon ingestije. Etinilestradiol u velikoj mjeri podliježe metabolizmu prvog prolaska što dovodi do velikih interindividualnih razlika. Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 45 %.

Distribucija

Etinilestradiol ima prividni volumen distribucije od oko 5 l/kg i otprilike ga je 98 % vezano na proteine plazme. Etinilestradiol inducira sintezu SHBG-a i CBG-a u jetri. Tijekom primjene 30 µg etinilestradiola, koncentracija SHBG-a u plazmi porasla je sa 70 na otprilike 350 nmol/l.

Etinilestradiol u malim količinama prelazi u majčino mlijeko (0,02 % doze).

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. Poluvijek eliminacije iznosi 20 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa liječenja, a razine etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od otprilike 1,4 do 2,1.

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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
krospovidon
povidon
polisorbat 80
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Blister sadrži 21 tabletu raspoređenu u tri reda (svaki red sadrži 7 tableta).

Kartonska kutija sadrži jedan blister s 21 tabletom i uputu o lijeku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva. 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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-431747322

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.