

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Drospifem M 0,02 mg/3 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

24 ružičaste filmom obložene tablete:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 0,02 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 46,18 mg laktoza hidrata.

4 bijele placebo (nedjelatne) filmom obložene tablete:

Tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 50,56 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tableta s djelatnim tvarima je ružičasta, okrugla, filmom obložena tableta.

Placebo tableta je bijela, okrugla, filmom obložena tableta, s utisnutom ovalnom oznakom.

Obje tablete su promjera 5,9 – 6,3 mm i debljine 2,4 – 3,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Drospifem treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Drospifem u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Kroz usta.

Doziranje

Kako uzimati Drospifem

Tablete se moraju uzimati svaki dan otprilike u isto vrijeme prema redoslijedu navedenu na pakiranju te, ukoliko je potrebno, s nešto tekućine.

Tablete se uzimaju neprekidno. Uzima se jedna tableta dnevno tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan nakon što se uzela posljednja tableta iz prethodnog pakiranja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta i ne mora završiti prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

Kako se počinje uzimati Drospifem

Prethodno nije uzimana nikakva hormonska kontracepcija (u prethodnih mjesec dana)

Uzimanje tableta mora početi prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana menstruacijskog krvarenja).

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv [KOK], vaginalni prsten ili transdermalni flaster)

Poželjno je da žena počne uzimati Drospifem dan nakon zadnje aktivne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatnu tvar) njenog prethodnog KOK-a, ali najkasnije dan nakon uobičajene stanke ili razdoblja primjene placebo tableta njezinog prethodnog KOK. U slučaju da je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, poželjno je da žena počne uzimati Drospifem na sam dan uklanjanja prstena ili flastera, a najkasnije onda kada je trebala biti sljedeća aplikacija.

Prelazak s metoda zaštite protiv začeca koje sadrže samo progestagen (tableta koja sadrži samo progestagen, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta progestagen.

Žena može bilo koji dan prijeći s tableta koje sadrže samo progestagen (s implantata ili IUS na dan njihova uklanjanja, odnosno progestagena u injekciji na dan kada bi trebala primiti sljedeću injekciju), ali u svim tim slučajevima ženi treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta dodatno koristi mehaničku kontracepciju.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može odmah početi s uzimanjem tableta. Ako to učini, ne mora primjenjivati dodatne kontracepcijske metode.

Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Ženi treba savjetovati da počne uzimati tablete između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako će početi uzimati tablete kasnije, ženi treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana koristi dodatnu mehaničku kontracepciju. Međutim, u slučaju da je žena već imala spolni odnos, prije početka uzimanja kombinirane oralne kontracepcije mora se isključiti trudnoća ili žena mora pričekati da dobije prvu menstruaciju.

Za dojilje, vidjeti dio 4.6.

Postupak u slučaju propuštanja tableta

Placebo tablete iz blistera mogu se zanemariti. Međutim, placebo tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehotečno produžavanje razdoblja u kojem se uzima placebo.

Sljedeći se savjet odnosi samo na slučaj propuštene **tablete s djelatnim tvarima**:

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **manje od 24 sata**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena mora uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti s uzimanjem ostalih tableta u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **više od 24 sata**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi u skladu sa sljedeća dva osnovna pravila:

1. Preporučeni interval uzimanja tableta bez hormona je 4 dana, uzimanje tableta ne smije se nikad prekinuti na duže od 7 dana.
2. Tablete se moraju uzimati bez prekida tijekom 7 dana da bi se postigla primjerena supresija hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi.

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

1. – 7. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno je potrebno upotrebljavati mehaničku zaštitu, primjerice prezervativ, sljedećih sedam dana. Ukoliko je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što je propušten veći broj tableta i što su te tablete bliže placebo fazi, to je veći rizik od trudnoće.

8. – 14. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete kroz sedam dana prije prve propuštene tablete, nema potrebe za primjenom dodatnih metoda kontracepcije. Ipak, ukoliko je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

15. – 24. dan

Rizik od smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg razdoblja uzimanja placebo tableta.

Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Ukoliko se slijedi bilo koja od sljedeće dvije opcije, nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da su tablete uzimane pravilno u 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti. Ukoliko to nije slučaj, žena treba slijediti prvu od ove dvije opcije te u sljedećih sedam dana primijeniti i dodatne metode kontracepcije:

1. Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja s uzimanjem djelatnih tableta u uobičajeno vrijeme dok ih sve ne potroši. Četiri placebo tablete moraju se baciti. Žena odmah nastavlja s uzimanjem djelatnih tableta iz sljedećeg blister pakiranja. Prijelomno krvarenje vjerojatno neće nastupiti prije nego što se potroše tablete s djelatnim tvarima iz tog drugog pakiranja, ali se tijekom uzimanja tih tableta može javiti oskudno točkasto ili probojno krvarenje.
2. Ženi se može savjetovati i da prekine s uzimanjem djelatnih tableta iz blistera koji trenutno koristi i da počne uzimati placebo tablete tijekom najviše 4 dana, uključujući i dane kada je propustila uzeti tablete, te da potom nastavi s tabletama iz sljedećeg blister pakiranja.

Ako žena propusti uzeti tablete te u razdoblju uzimanja placebo tableta nema prijelomno krvarenje, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju probavnih poremećaja

U slučaju teških probavnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija djelatnih tvari može biti nepotpuna, pa se moraju primijeniti dodatne kontracepcijske metode. Ako povraćanje nastupi u roku od 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete s djelatnim tvarima, žena mora što prije uzeti novu (zamjensku) tabletu. Nova tableta bi se morala po mogućnosti uzeti u roku 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tableta. Ako je prošlo više od 24 sata te ako je primjenjivo, ženi se može dati savjet koji se odnosi na postupak u

slučaju propusta uzimanja tablete, kako je opisano u dijelu 4.2 „*Postupak u slučaju propuštanja tableta*“. Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu (tablete) iz drugog blister pakiranja.

Kako odgoditi prijelomno krvarenje

Da bi odgodila prijelomno krvarenje, žena mora nastaviti uzimati tablete s djelatnim tvarima iz sljedećeg blister pakiranja lijeka Drospifem bez uzimanja placebo tableta iz pakiranja koje trenutno koristi. Ciklus se može produžiti onoliko dugo koliko to žena želi, sve dok ne potroši tablete s djelatnim tvarima iz drugog pakiranja. Tijekom produženja ciklusa u žene mogu nastupiti probojna ili točkasta krvarenja. Nakon razdoblja uzimanja placebo tableta, žena nastavlja redovito uzimati lijek Drospifem na uobičajeni način.

Da bi pomaknula mjesečnicu na drugi dan u tjednu od onog na koji je navikla prema postojećem rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати dolazeće razdoblje u kojem će uzimati placebo tablete za onoliko dana koliko to želi. Što je to razdoblje kraće, to je veći rizik da neće nastupiti prijelomno krvarenje te da će se tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja javiti probojno i točkasto krvarenje (baš kao u slučaju kad se odgađa prijelomno krvarenje).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Drospifem je indiciran samo nakon menarhe.

Stariji

Drospifem nije indiciran nakon menopauze.

Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

Drospifem je kontraindiciran u žena s teškom bolešću jetre. Vidjeti također dijelove 4.3 i 5.2.

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Drospifem je kontraindiciran u žena s teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. Vidjeti također dijelove 4.3 i 5.2.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ukoliko se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili

- prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
- Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant)
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
 - Teška bolest jetre ili njezino postojanje u anamnezi tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
 - Teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
 - Tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
 - Dijagnosticirani ili suspektni maligniteti osjetljivi na spolne steroidne hormone (npr. genitalnih organa ili dojki)
 - Vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka.

Lijek Drospifem kontraindiciran je za istodobnu primjenu 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 Drospifem.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Drospifem.

Ako postoji sumnja ili se potvrdi rizik od VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. U slučaju da je antikoagulantna terapija počela, mora se primijeniti prikladna zamjenska metoda kontracepcije s obzirom na teratogenost antikoagulantnih lijekova (kumarini).

Poremećaji u cirkulaciji.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Drospifem, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Drospifem i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

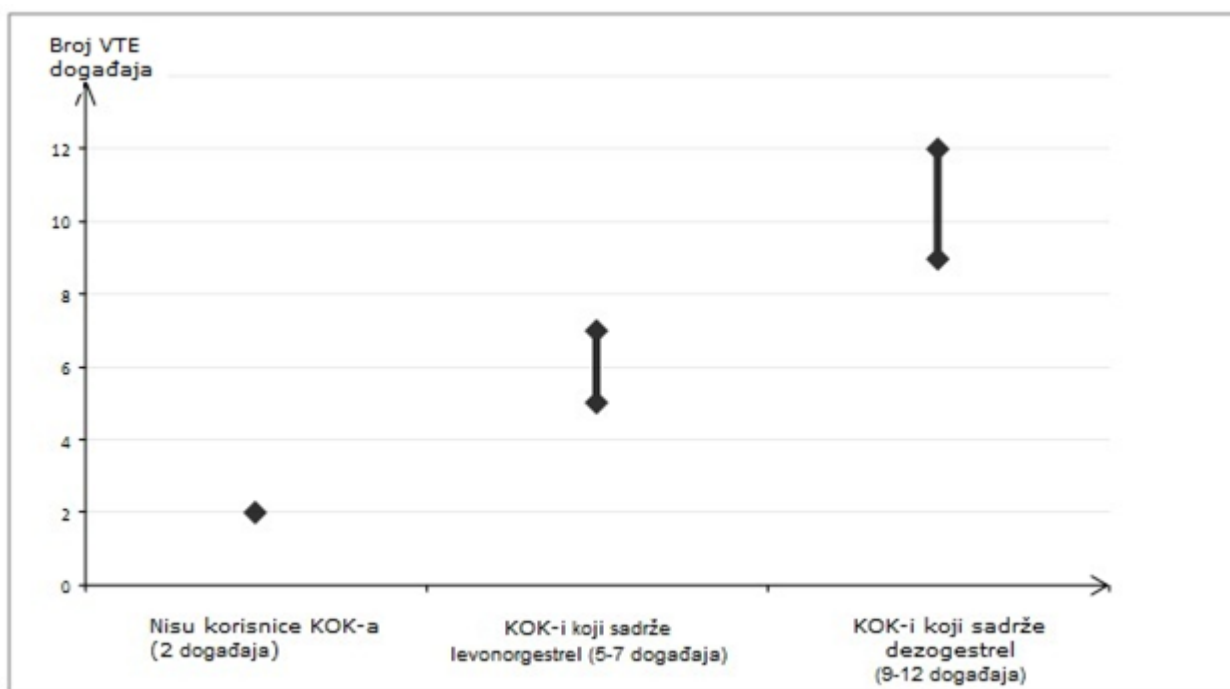
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se¹ da će od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži drospirenon njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6² žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

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

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



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

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Drospifem je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi

¹ Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom 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, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6

	čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu tablete/flastera/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena lijeka Drospifem nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

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

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom
- oštra bol u prsištu
- jaka ošamućenost ili omaglica
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. “nedostatak zraka”, “kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

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

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Drospifem je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijske, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Tumori

U nekim epidemiološkim studijama zapažen je povećan rizik od nastanka raka grlića maternice u žena koje dulje vrijeme uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (više od 5 godina), ali i dalje postoje neslaganja o tome u kojoj se mjeri rezultati mogu dovesti u vezu s neželjenim posljedicama seksualnog ponašanja i drugim faktorima kao što su *humani papilloma virus* (HPV).

Meta–analiza 54 epidemiološke studije pokazala je da postoji blago povećani relativni rizik (RR=1,24) od nastanka raka dojke u žena koje trenutno koriste kombinirani oralni kontraceptiv. Povećani rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva. Rak dojke rijedak je u žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga dodatni broj dijagnoza raka dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od raka dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Zapaženi povećani rizik može biti povezan s ranije dijagnosticiranim rakom dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, biološkim posljedicama kombiniranih oralnih kontraceptiva, ili kombinacijom oboje. Rak dojke u žena koje su u nekom razdoblju života koristile oralnu kontracepciju češće se dijagnosticirao u klinički ranijoj fazi nego u žena koje nikad nisu koristile oralnu kontracepciju.

U rijetkim slučajevima u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U pojedinačnim slučajevima ti tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Rizik od nastanka raka endometrija i jajnika je smanjen s primjenom visokodoziranih KOK (s 50 µg etinilestradiola). Može li se to primijeniti i na niže doze kombiniranih oralnih kontraceptiva tek se mora potvrditi.

Ostala stanja

Progestagenska komponenta lijeka Drospifem je antagonist aldosterona koji štedi kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Međutim, tijekom kliničkog ispitivanja u nekih bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su uzimale drospirenon zajedno s lijekovima koji štede kalij, koncentracija kalija u serumu je blago narasla, ali ne značajno. Stoga se preporučuje kontrola koncentracije kalija tijekom prvog ciklusa primjene u bolesnica s renalnom insuficijencijom čija je razina kalija u serumu prije terapije bila na gornjoj referentnoj granici, te posebice tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij. Također, vidjeti dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili one koje u obiteljskoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnoga tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv, klinički značajna povišenja tlaka su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima je trenutni prekid primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva opravdan. Ako tijekom primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva kod bolesnica s prethodno postojećom hipertenzijom, kontinuirano povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajni porast krvnog tlaka ne reagira primjereno na antihipertenzivnu terapiju, primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva treba prekinuti. Kada se smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka normaliziraju

antihipertenzivnom terapijom.

U trudnoći i pri primjeni kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije do kraja razjašnjen: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, stvaranje žučnoga kamenca, porfirija, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogeni mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva sve dok se parametri jetrenih funkcija ne vrate u normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom koji su prvi put zabilježeni tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida zahtijeva prekid uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza da je potrebno mijenjati režim terapije u žena sa šećernom bolešću koje koriste nisko dozirani kombinirani oralni kontraceptiv (koji sadrži <50 µg etinilestradiola). Ipak, žene sa šećernom bolešću se mora pomno nadzirati, osobito na početku primjene kombiniranog oralnog kontraceptiva.

Tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva prijavljeno je pogoršanje epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Kloazma se može javiti povremeno, posebice u žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirani oralni kontraceptiv.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Drospifem, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Drospifem u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i 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 kombinirane oralne kontracepcije može biti smanjena u slučaju kad se, npr. propusti uzeti tableta s djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2.), u slučaju probavnih poremećaja tijekom uzimanja djelatnih tableta (vidjeti dio 4.2.) ili u slučaju istodobnog uzimanja drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Smanjena kontrola ciklusa

Tijekom primjene svih kombiniranih oralnih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Zbog toga procjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od oko tri ciklusa.

Ukoliko se nepravilnosti u krvarenju nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, tada treba razmotriti nehormonske uzroke te indicirati prikladne mjere dijagnosticiranja da se isključe malignosti ili trudnoća. One mogu uključivati kiretažu.

U nekih se žena prijelomno krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta.

Ukoliko su kombinirani oralni kontraceptivi uzimani sukladno uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvoga nepojavljivanja krvarenja ili ako se nisu pojavila dva uzastopna prijelomna krvarenja, mora se isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. 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 (23 mg) natrija po placebo (bijeloj) tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Moraju se provjeriti informacije za propisivača za lijekove koji će se uzimati istodobno, kako bi se identificirale moguće interakcije..

- Učinci drugih lijekova na Drospifem

Mogu se javiti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati u povećanom klirensu spolnih hormona i može dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Postupanje

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se opaža unutar nekoliko tjedana. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnim lijekom te 28 dana nakon prekida liječenja.

Ukoliko se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, placebo tablete moraju se baciti te odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe djelatnim tvarima koje induciraju enzime preporuča se korištenje druge pouzdane nehormonske metode kontracepcije.

Ove su interakcije zabilježene u literaturi:

Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombiniranih oralnih kontraceptiva indukcijom enzima), npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenz te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramamat i lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva:

Kada se primjenjuju zajedno s kombiniranim oralnim kontraceptivima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s HCV inhibitorima, mogu povisiti ili sniziti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji rezultat ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički relevantan.

Stoga se moraju provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima):

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Istodobna primjena jakih inhibitora enzima CYP3A4 može povisiti koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

U ispitivanju više doza kombinacije drospirenona (3 mg na dan) i etinilestradiola (0,02 mg na dan), istodobna primjena jakog inhibitora enzima CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povisila je AUC (0-24 sati) drospirenona 2,7 puta, odnosno etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan povisuju koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta, odnosno kad se uzimaju konkomitantno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- Učinci lijeka Drospifem na druge lijekove

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih drugih djelatnih tvari. Sukladno tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (lamotrigin).

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao marker supstrat, nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajna interakcija između drospirenona u dozama od 3 mg i metabolizma drugih djelatnih tvari posredovanog citokromom P450.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata enzima CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povišenja 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 bolesnicima liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3).

Stoga korisnice lijeka Drospifem moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) prije nego što započnu liječenje navedenim

kombinacijama lijekova. Drospifem se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

- Ostali oblici interakcija

U bolesnica bez renalne insuficijencije, istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije pokazala značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu. Ipak, istodobna primjena Drospifem tableta s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije ispitivana. U ovom slučaju, potrebno je mjeriti koncentraciju kalija u serumu tijekom prvog ciklusa primjene. Vidjeti također dio 4.4.

- Laboratorijski testovi

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide, lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona. Drospirenon uzrokuje povećanje aktivnosti plazmatskog renina te plazmatskog aldosterona, što je inducirano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Drospifem nije indiciran tijekom trudnoće.

Ukoliko dođe do trudnoće tijekom primjene lijeka Drospifem, potrebno je odmah prekinuti njegovu primjenu. Opširna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila ni povećani rizik od nastanka prirodnih anomalija u djece rođene od majki koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive prije trudnoće ni teratogeni efekt kada su kombinirani oralni kontraceptivi uzimani nenamjerno tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3.). Na temelju ovih podataka u životinja, neželjeni učinci izazvani hormonskim djelovanjem djelatnih tvari ne mogu biti isključeni. Ipak, opće iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima tijekom trudnoće nije dokazalo stvarni štetni učinak u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni lijeka Drospifem tijekom trudnoće previše su ograničeni da bi omogućili donošenje zaključaka o negativnom utjecaju lijeka Drospifem na trudnoću, zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Nikakvi relevantni epidemiološki podaci do sada nisu dostupni.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Drospifem (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Dojenje

Kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga se primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva općenito ne smije preporučiti sve dok majka doji. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili drugih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku. Ove količine mogu utjecati na dijete.

Plodnost

Drospifem je indiciran za sprječavanje trudnoće. Za informacije o vraćanju plodnosti u normalno stanje, vidjeti dio 5.1.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U žena koje su koristile kombiniranu oralnu kontracepciju nisu opaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Za ozbiljne nuspojave u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, vidjeti također dio 4.4.

Tijekom primjene tableta 0,02 mg/3mg etinilestradiol/drospirenon opisane su sljedeće nuspojave:

U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave u skladu sa sistemsko organskom klasifikacijom MedDRA-e (MedDRA SOC). Učestalost se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja. Za opis određene reakcije, njezinih sinonima i povezanih stanja, odabran je najprimjereniji MedDRA izraz.

Nuspojave koje se povezuju s primjenom tableta 0,02 mg/3mg etinilestradiol/drospirenon kao oralnog kontraceptiva ili terapije umjereno teških akni vulgaris prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i terminologiji MedDRA-e:

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA, verzija 9.1)	Učestalost nuspojave			
	Često (≥ 1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1,000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10,000 do <1/1,000)	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; Pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaj	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećan apetit; Anoreksija; Hiperkalijemija; Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna nestabilnost	Depresija; Nervoza; Somnolencija	Anorgazmija; Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica; Parestezija	Vrtoglavica; Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis; Suhoća oka; Poremećaji oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Krvožilni poremećaji		Migrena; Varikoziteti vena; Hipertenzija	Flebitis; Krvožilni poremećaji;	

			Epistaksa; Sinkopa; Venska ili arterijska tromboembolija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Bol u abdomenu; Povraćanje; Dispepsija; Flatulencija; Gastritis; Proljev	Povećan trbuh; Poremećaji probavnog sustava; Osjećaj punoće probavnog sustava; Hijatalna hernija; Oralna kandidijaza; Konstipacija; Suhoća usta	
Poremećaji jetre i žuči			Bol zbog žuči; Kolecistitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne; Pruritus; Osip	Kloazma; Ekcem; Alopecija; Akneiformni dermatitis; Suha koža; Nodozni eritem; Hipertrichoza; Kožni poremećaj; Strije; Kontaktni dermatitis; Fotosenzitivni dermatitis; Kožni čvorići	Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima; Bol u udovima; Mišićni grčevi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u dojkama; Metroragija*; Amenoreja	Vaginalna kandidijaza; Bol u zdjelici; Povećanje dojki; Fibrocistična bolest dojki; Uterino/vaginalno krvarenje*; Iscjedak; Valunzi; Vaginitis; Menstrualni poremećaj; Dismenoreja; Hipomenoreja; Menoragija; Vaginalna suhoća; Sumnjiv razmaz po Papanicolaou; Smanjeni libido	Dispareunija; Vulvovaginitis; Postkoitalno krvarenje; Prijelomno krvarenje; Cista dojke; Hiperplazija dojke; Tumor dojke; Cervikalni polip; Atrofija endometrija; Ovarijalna cista; Povećanje maternice	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija; Pojačano znojenje; Edem (generalizirani edem, periferni edem, edem lica)	Malaksalost	
Pretrage		Povećanje tjelesne težine	Gubitak tjelesne težine	

* Nepravilno krvarenje obično nestane tijekom kontinuiranog liječenja

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Sljedeći ozbiljni štetni događaji su prijavljeni kod žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive, koji su navedeni u dijelu 4.4 "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi":

- Venski tromboembolijski poremećaji
- Arterijski tromboembolijski poremećaji
- Hipertenzija
- Tumori jetre
- Pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije jasna: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi uterusa, porfirija, sistemski lupus eritematosus, herpes u trudnoći, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremijski sindrom, kolestatska žutica
- Kloazma
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre koji mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva dok se parametri jetrene funkcije ne vrate u raspon normalnih vrijednosti
- Egzogeni estrogeni mogu potaknuti ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Učestalost dijagnosticiranja raka dojke je vrlo blago povišena u korisnicima kombiniranih oralnih kontraceptiva. Obzirom da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, povećana učestalost u odnosu na ukupni rizik od raka dojke je mala. Nije poznato postoji li uzročna povezanost s kombiniranim oralnim kontraceptivima. Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Do sada nema nikakvih iskustava s predoziranjem lijekom Drospifem.

Na temelju općeg iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji mogu nastupiti u slučaju predoziranja tabletama koje sadrže djelatne tvari uključuju: mučninu, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se javiti i u djevojaka prije menarhe, ako su slučajno uzele lijek.

Nema antidota i daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije; ATK oznaka: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,41 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 0,85).

Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh korisnice): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 1,30)

Mehanizam djelovanja

Kontracepcijski učinak lijeka Drospifem temelji se na interakciji različitih čimbenika, od kojih se najvažnijima smatraju inhibicija ovulacije i promjene endometrija.

U tricikličkom kliničkom ispitivanju inhibicije ovulacije koje je usporedilo režim uzimanja tableta koje sadrže 3 mg drospirenona i 0,020 mg etinilestradiola tijekom 24 dana i uzimanje tijekom 21 dan, režim uzimanja tableta tijekom 24 dana bio je povezan s većom supresijom razvoja folikula. Nakon namjerno izazvanih pogrešaka u doziranju tijekom trećeg ciklusa liječenja, viši postotak žena u režimu uzimanja tijekom 21 dana pokazao je aktivnost jajnika, uključujući pojavu ovulacija (*escape ovulation*), u usporedbi sa ženama koje su imale režim uzimanja tableta tijekom 24 dana. Aktivnost jajnika vratila se na predterapijsku razinu tijekom postterapijskog ciklusa u 91,8 % žena koje su uzimale tablete prema režimu od 24 dana.

Drospifem je kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži etinilestradiol i progestagen drospirenon. Drospirenon u terapijskim dozama ima i antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Nema estrogeno, glukokortikoidno ni antiglukokortikoidno djelovanje. Iz tih razloga, farmakološki profil drospirenona jako nalikuje onome prirodnog hormona progesterona.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da blaga antimineralokortikoidna svojstva fiksne kombinacije etinilestradiola i drospirenona rezultiraju blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

Provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost fiksne kombinacije etinilestradiola i drospirenona u žena s umjereno teškim oblikom akni vulgaris.

Nakon 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s placebo, fiksna kombinacija etinilestradiola i drospirenona je pokazala statistički značajno veće smanjenje od 15,6% (49,3% prema 33,7%) kod upalnih lezija, 18,5% (40,6% prema 22,1%) kod neupalnih lezija i 16,5% (44,6% prema 28,1%) kod ukupnog broja lezija. Uz to, veći postotak ispitanica, 11,8% (18,6% prema 6,8%), imale su ocjenu „čisto“ ili „gotovo čisto“ na ISGA ljestvici (ISGA - Investigator's Static Global Assessment).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Drospirenon

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon brzo se i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalne koncentracije djelatne tvari u serumu od oko 38 ng/ml postižu se otprilike 1-2 sata nakon pojedinog uzimanja tablete. Bioraspoloživost se kreće između 76% i 85%. Istodobno uzimanje hrane nema nikakvog utjecaja na bioraspoloživost drospirenona.

Distribucija

Nakon oralne primjene, razine drospirenona u serumu padaju s terminalnim poluvremenom od 31 sata.

Drospirenon se veže na serumski albumin, ali se ne veže na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili globulin koji veže kortikosteroide (CBG). Samo 3-5% ukupne serumske koncentracije djelatne tvari prisutno je u obliku slobodnog steroida. Etinilestradiolom izazvano povišenje SHBG-a ne utječe na vezanje drospirenona za serumske proteine. Prosječni prividni volumen raspodjele drospirenona iznosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se nakon oralne primjene opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena, i 4,5-dihidrodrospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom i posljedičnom sulfatacijom. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu koji je kataliziran enzimom CYP3A4.

In vitro, drospirenon može slabo do umjereno inhibirati enzime CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 citokroma P450.

Eliminacija

Stopa metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se u neizmijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izlučuju se stolicom i mokraćom uz omjer izlučivanja od oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme izlučivanja metabolita mokraćom i stolicom iznosi oko 40 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom ciklusa liječenja, 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 nakupila se uz faktor od oko 3, kao posljedica omjera terminalnog poluvremena i intervala doziranja.

Posebne populacije

Učinak oštećene funkcije bubrega

Razina drospirenona u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina, CLcr, od 50-80 ml/min) mogla se usporediti s onom u žena s normalnom funkcijom bubrega. Razina drospirenona u serumu bila je prosječno 37% veća u žena s umjerenim oštećenjem bubrega (CLcr od 30-50 ml/min) nego u žena s normalnom bubrežnom funkcijom. Liječenje drospirenonom dobro su podnosile i žene s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega. Liječenje drospirenonom nije pokazalo nikakve klinički značajne učinke na koncentraciju kalija u serumu.

Učinak oštećene funkcije jetre

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom lijeka oralni klirens (CL/F) bio je oko 50% manji u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na oralni klirens u žena s normalnom funkcijom jetre. Opaženo sniženje klirensa drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetre, nije bilo praćeno nikakvom vidljivom razlikom u koncentraciji kalija u serumu. Čak i uz prisutnost šećerne bolesti i istodobnog liječenja spironolaktonom (dva čimbenika koji su predisponirajući za nastanak hiperkalemije), nije se opazilo povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnog raspona, pa se stoga može zaključiti da bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) dobro podnose drospirenon.

Etničke skupine

Nisu primijećene nikakve relevantne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između bjelkinja i žena japanskog porijekla.

Etinilestradiol

Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol vrlo se brzo i potpuno apsorbira. Vršna koncentracija u serumu od oko 33 pg/ml postiže se u roku od 1-2 sata nakon oralne primjene jedne doze. Apsolutna bioraspodjelivost kao rezultat predsistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska iznosi oko 60%. Istodobno uzimanje

hrane smanjilo je bioraspoloživost etinilestradiola u oko 25% ispitanica, dok se u drugih nisu opazile nikakve promjene.

Distribucija

Razine etinilestradiola u serumu opadaju u dvije faze; terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvrijeme od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri veže za serumski albumin (oko 98,5%), premda nespecifično, te izaziva povećanje serumske koncentracije SHBG-a i globulina koji veže kortikosteroide (CBG). Određen je prividni volumen distribucije od oko 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se značajno metabolizira u crijevu i jetri prvim prolazom. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali nastaju razni hidroksilirani i metilirani metaboliti, prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Stopa metaboličkog klirensa etinilestradiola iznosi oko 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiol je 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 mokraće i žuči u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi oko 1 dan.

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa liječenja i razine etinilestradiola u serumu nakupljaju se uz faktor od oko 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. Posebice, ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja pokazala su embriotoksične i fetotoksične učinke specifične za vrstu. Pri izloženosti koja je bila veća od izloženosti žena koje koriste fiksnu kombinaciju etinilestradiola i drospirenona, učinci na spolnu diferencijaciju opaženi su u fetusa štakora, ali ne i majmuna.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da etinilestradiol i drospirenon imaju potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Djelatne filmom obložene tablete (ružičaste):

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Maltodekstrin
Magnezijev stearat

Placebo filmom obložene tablete (bije):

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Maltodekstrin
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Hipromeloza
Talk
Titanijev dioksid (E171)
Polisorbat 80

Hipromeloza
Laktoza hidrat
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol 4000

Željezov oksid, crveni (E172)

Natrijev citrat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PE/PVdC-aluminijski blister.

Veličine pakiranja:

1x 24+4 tableta u blisteru, u kutiji

3x 24+4 tableta u blisteru, u kutiji

6x 24+4 tableta u blisteru, u kutiji

13x 24+4 tableta u blisteru, u kutiji

Svaki blister sadrži 24 ružičaste filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i 4 bijele placebo filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš, vidjeti u dijelu 5.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-652310924

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studenog 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2022.

