

## САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

### 1. ИМЕ ЛЕКА

Cricea<sup>®</sup>, 3 mg/0,02 mg, филм таблете

ИНН: drospirenon/etinilestradiol

### 2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета ружичасте боје (активна таблета) садржи 3 mg дроспиренона и 0,02 mg етинилестрадиола.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством:

Једна филм таблета садржи 44 mg лактозе, монохидрат.

Једна плацебо филм таблета беле боје (неактивна таблета) не садржи активне супстанце.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством:

Једна филм таблета садржи 89,5 mg лактозе, безводне.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Таблета са активним супстанцама је округла, равна, биконвексна филм таблета ружичасте боје.

Плацебо таблета је округла, равна, биконвексна филм таблета беле боје.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

#### 4.1. Терапијске индикације

Орална контрацепција.

Приликом доношења одлуке о прописивању лека Cricea потребно је посебно узети у обзир постојеће индивидуалне факторе ризика код жена, посебно оне факторе ризика везане за венску тромбоемболију (ВТЕ), као и разлике у ризику за ВТЕ овог лека у поређењу са другим комбинованим хормонским контрацептивима (видети одељке 4.3 и 4.4).

#### 4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

##### **Како се узима лек Cricea**

Лек мора да се узима сваког дана, отприлике у исто време, са мало течности, ако је неопходно, редом означеним на блистеру паковања. Таблете се узимају без прекида. Једна таблета дневно треба да се узима током 28 дана. Свако наредно паковање се започиње следећи дан након узимања последње таблете из претходног паковања. Обуставно крварење обично почиње 2-3 дана након почетка узимања плацебо таблета, које не садрже активне супстанце (последњи ред), а не мора да се заврши пре него се почне са наредним паковањем.

## Како се почиње са узимањем лека Cгiсеа

- Без претходне употребе хормонских контрацептива (претходног месеца)

Узимање таблета мора да почне првог дана природног циклуса жене (тј. првог дана менструалног крварења).

- Прелазак са другог комбинованог хормонског контрацептива (комбиноване оралне таблете за контрацепцију(КОК), вагиналног прстена или трансдермалног фластера)

Пожељно је да жена почне да узима лек Cгiсеа дан након узимања последње таблете која садржи активне супстанце претходног КОК-а, али најкасније дан након уобичајеног периода без таблета или интервала у коме је узимала таблете које не садрже активне супстанце (плацебо таблете) претходног КОК-а. У случају да је користила вагинални прстен или трансдермални фластер, жена треба да почне да узима лек Cгiсеа таблете на дан када треба да се уклони, али најкасније кад треба да се примени наредни.

- Прелазак са методе у којој се користи само прогестаген (таблета само са прогестагеном, инјекције, имплант) или са интраутериног система (ИУС) који ослобађа прогестаген

Жена може да пређе било ког дана са таблете која садржи само прогестаген (са импланта или ИУС-а на дан када треба да се уклони, а када се примају инјекције, на дан када је на реду следећа инјекција), али се у свим овим случајевима саветује да се током првих 7 дана узимања таблета користи и додатна локална, баријерна метода контрацепције.

- Након прекида трудноће у првом триместру

Жена може да почне одмах. Када то чини, не мора да користи друге методе контрацепције.

- Након порођаја или прекида трудноће у другом триместру

Жени треба саветовати да почне да узима таблете између 21. и 28. дана након порођаја или прекида трудноће у другом триместру. Када касније почну са терапијом, треба им саветовати да током првих 7 дана узимања таблета користе и додатне локалне, баријерне методе контрацепције. Међутим, ако је до односа већ дошло, треба искључити постојање трудноће пре него што се почне са употребом КОК-а, или треба да сачека следећу менструацију.

За примену лека код жена које доје, видети одељак 4.6.

### Поступак у случају ако се нека таблета пропусти

Пропуштене таблете које не садрже активне супстанце (из четвртог реда) могу да се занемаре. Ипак, требало би их бацити како би се избегло ненамерно продужење фазе плацебо таблетама. Следећи савет се односи само на пропуштене активне таблете (таблете са активном супстанцом):

Ако жена касни са узимањем таблете **мање од 24 сата**, контрацептивна заштита није смањена.

Жена треба да узме таблету одмах чим се сети и да настави са узимањем таблета у уобичајено време.

Ако касни са узимањем било које таблете **више од 24 сата**, контрацептивна заштита може бити смањена. У случају када се пропусти узимање таблете, потребно је поштовати следећа два основна правила:

1. Препоручени интервал узимања таблете без хормона је 4 дана; узимање таблета се никада не сме прекидати дуже од 7 дана.
2. Потребно је узимати таблете 7 узастопних дана, без прекида, да се постигне одговарајућа супресија хипоталамо-хипофизно-оваријалне осе.

Према томе, у свакодневној пракси може се дати следећи савет:

- Период од 1-7 дана

Жена треба да узме последњу пропуштену таблету чим се сети, чак и ако то значи да треба истовремено да узме две таблете. Затим наставља да узима таблете у уобичајено време. Поред тога, у наредних 7 дана треба да користи неку додатну баријерну методу контрацепције, као што је кондом. Ако је до односа дошло у претходних 7 дана, постоји могућност да је дошло до трудноће. Што је већи број таблета пропуштен, и што су оне ближе фази у којој се узимају таблете које не садрже активне супстанце, већи је ризик од трудноће.

- Период од 8-14 дана

Жена треба да узме последњу пропуштену таблету чим се сети, чак и ако то значи да истовремено треба да узме две таблете. Затим наставља да узима таблете у уобичајено време. Под условом да је узимала редовно таблете током 7 дана који су претходили првој пропуштеној таблету, нема потребе да се користе додатне контрацептивне методе. Међутим, ако то није случај, или ако је пропустила више од једне таблете, треба јој саветовати да у наредних 7 дана користи додатне мере заштите од трудноће.

- Период од 15-24 дана

Ризик од смањене поузданости је велики због тога што следи фаза током које се узимају таблете које не садрже активне супстанце. Међутим, ако се подеси режим узимања таблета, и даље се може спречити смањена заштита од трудноће. Ако се поступа у складу са једном од две наведене могућности, нема потребе за коришћењем додатних мера заштите од трудноће, под условом да је током 7 дана који су претходили првој пропуштеној таблету жена све таблете узимала редовно. Ако то није случај, жени треба саветовати да се определи за прву од две наведене могућности и уз њу у наредних 7 дана користи и додатне мере заштите од трудноће.

1. Жена треба да узме последњу пропуштену таблету чим се сети, чак и ако то значи да истовремено треба да узме две таблете. Затим наставља да узима таблете у њено уобичајено време, док не потроши све таблете са активним супстанцама. Узимање четири таблете које не садрже активне супстанце треба да прескочи. Мора одмах да почне са узимањем новог паковања, не сме доћи до периода без таблета. Мало је вероватно да ће жена имати обуставно крварење док не потроши све таблете са активним супстанцама из другог паковања, али може да се појави тачкасто или пробојно крварење током дана када узима таблете.

2. Жени може да се саветује и да престане да узима таблете са активном супстанцом из текућег паковања. У том случају, треба најдуже током четири дана да узима таблете које не садрже активне супстанце из последњег реда, укључујући и дане када је заборавила да узме таблете и онда наставља са новим паковањем.

Ако жена пропусти таблету и не дође до обуставног крварења у периоду када узима таблете које не садрже активне супстанце, требало би размотрити могућност трудноће.

### **Савет у случају гастроинтестиналних поремећаја**

У случају тешких гастроинтестиналних поремећаја (нпр. повраћање или пролив) могућа је непотпуна ресорпција таблете, тако да треба користити додатне методе контрацепције.

Ако дође до повраћања у року од 3-4 сата након узимања таблете која садржи активне супстанце, нова (заменска) таблета треба да се узме што је пре могуће. Нова таблета треба да се узме у року од 24 сата од уобичајеног времена за узимање таблета, ако је могуће. Уколико је прошло више од 24 сата примењује се савет као да је таблета пропуштена, како је описано у делу „Поступак у случају ако се нека таблета пропусти”. Ако жена не жели да промени нормални режим узимања таблета, мора да узме додатну таблету (или више њих) које су јој потребне, али из другог блистер паковања.

### **Како да се одложи обуставно крварење**

Како би одложила менструални циклус жена треба да настави да узима наредно паковање лека Стисеа без узимања таблета које не садрже активне супстанце из њеног текућег паковања. Ово одлагање може да се продужи колико год то жена жели, док се не потроше све таблете са активним супстанцама из другог паковања. Током овог периода одлагања, може доћи до тачкастог или пробојног крварења. Редовно узимање лека Стисеа, филм таблета се наставља после периода узимања таблета које не садрже активне супстанце.

Да би померила своје редовно крварење на други дан у недељи, уместо онога који је до тада био уобичајен, жени се саветује да скрати наредну фазу узимања таблета које не садрже активне супстанце (беле боје) за онолико дана колико жели. Што је краћи овај интервал, већи је ризик да се обуставно крварење неће појавити, и да ће током узимања другог паковања имати само пробојно или тачкасто крварење (исто као када одлаже менструацију).

### **Додатне информације везане за посебне популације**

#### *Педијатријска популација*

Лек Стисеа је индикован за примену само после менархе.

#### *Старије жене*

Лек Стисеа није индикован за примену после менопаузе.

#### *Пацијенткиње са оштећењем функције јетре*

Лек Стисеа је контраиндикован код жена са тешким обољењима јетре. Видети такође одељке 4.3 и 5.2.

#### *Пацијенткиње са оштећењем функције бубрега*

Лек Стисеа је контраиндикован код жена са тешком бубрежном инсуфицијенцијом или акутном бубрежном инсуфицијенцијом. Видети такође одељке 4.3 и 5.2.

### **Начин примене**

За оралну употребу.

### **4.3. Контраиндикације**

Комбиновани хормонски контрацептиви (КХК) не смеју се узимати у присуству било ког од стања наведених у наставку. Ако се неко стање појави први пут током употребе КХК-а, треба одмах да се престане са употребом овог лека.

- Преосетљивост на активне супстанце или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.
- Присутна венска тромбоемболија или ризик од венске тромбоемболије (ВТЕ):
  - венска тромбоемболија - присутна ВТЕ (на антикоагулантној терапији) или ВТЕ у анамнези (нпр. тромбоза дубоких вена, ТДВ или плућна емболија, ПЕ),
  - позната наследна или стечена предиспозиција за ВТЕ, као што су резистенција на активни протеин Ц (АПЦ) (укључујући Фактор *V Leiden*), недостатак антитромбина III, недостатак протеина Ц, недостатак протеина С,
  - велика хируршка интервенција са продуженом имобилизацијом (видети одељак 4.4),
  - висок ризик од ВТЕ услед присуства више фактора ризика (видети одељак 4.4).
- Присутна артеријска тромбоемболија или ризик од артеријске тромбоемболије (АТЕ):
  - артеријска тромбоемболија - која је присутна или у анамнези (нпр. инфаркт миокарда) или продромална стања (нпр. ангина пекторис),
  - цереброваскуларна обољења - постојећи мождани удар, мождани удар или продромално стање (нпр. транзиторни исхемијски атак, ТИА) у анамнези,
  - позната наследна или стечена предиспозиција за артеријску тромбоемболију, као што су хиперхомоцистеинемија и антифосфолипидна антитела (антикардиолипидна антитела, лупусни антикоагуланс),

- мигрена са фокалним неуролошким симптомима у анамнези,
- висок ризик од артеријске тромбоемболије услед више фактора ризика (видети одељак 4.4) или присуства једног озбиљног фактора ризика као што је:
  - дијабетес мелитус са васкуларним симптомима,
  - тешка хипертензија,
  - тешка дислипотеинија.
- Присуство тешког обољења јетре или тешко обољење јетре у анамнези све док се вредности функције јетре не врате на нормалу.
- Тешка бубрежна инсуфицијенција или акутна бубрежна инсуфицијенција.
- Постојећи или тумори јетре (бенигни или малигни) у анамнези.
- Познато постојање или сумња на постојање малигнитета зависних од полних хормона (нпр. гениталних органа или дојки).
- Недијагностиковано вагинално крварење.  
 Контраиндикована је истовремена примена са лековима који садрже омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, лековима који садрже глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (видети одељак 4.5).

#### 4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

##### Упозорења

Ако је присутно било које од стања или фактора ризика који су наведени у наставку, потребно је продискутовати о томе да ли је комбинација дроспиренон/етинилестрадиол одговарајућа за пацијенткињу.

У случају погоршања или прве појаве било ког од ових фактора ризика, пацијенткиња треба да се обрати свом лекару који треба да одлучи да ли она треба да престане да узима лек Сriseа.

Када се сумња или је потврђен ВТЕ или АТЕ, употребу комбиноване хормонске контрацептивне терапије треба обуставити. Када се започиње антикоагулантна терапија, треба започети примену другачијег, одговарајућег вида контрацепције због тератогености антикоагулантне терапије (кумарини).

- **Поремећаји циркулације**

##### Ризик од ВТЕ

Употреба било ког комбинованог хормонског контрацептива повећава ризик од ВТЕ у поређењу са тим када се КХК не узима. **Лекови који садрже левоноргестрел, норгестимат или норетистерон повезани су са најмањим ризиком од ВТЕ. Остали лекови као што је лек Сriseа имају до два пута већи ризик. Одлуку о примени било ког лека осим оних са најмањим ризиком од ВТЕ треба донети само након разговора са пацијенткињом, како би били сигурни да она разуме ризик од ВТЕ при примени лека Сriseа, како њени постојећи фактори ризика утичу на овај ризик и да је ризик од ВТЕ највећи током прве године примене лека.**

**Такође, постоје неки докази да је ризик већи када се примена КХК поново започне након паузе у примени од 4 недеље или више.**

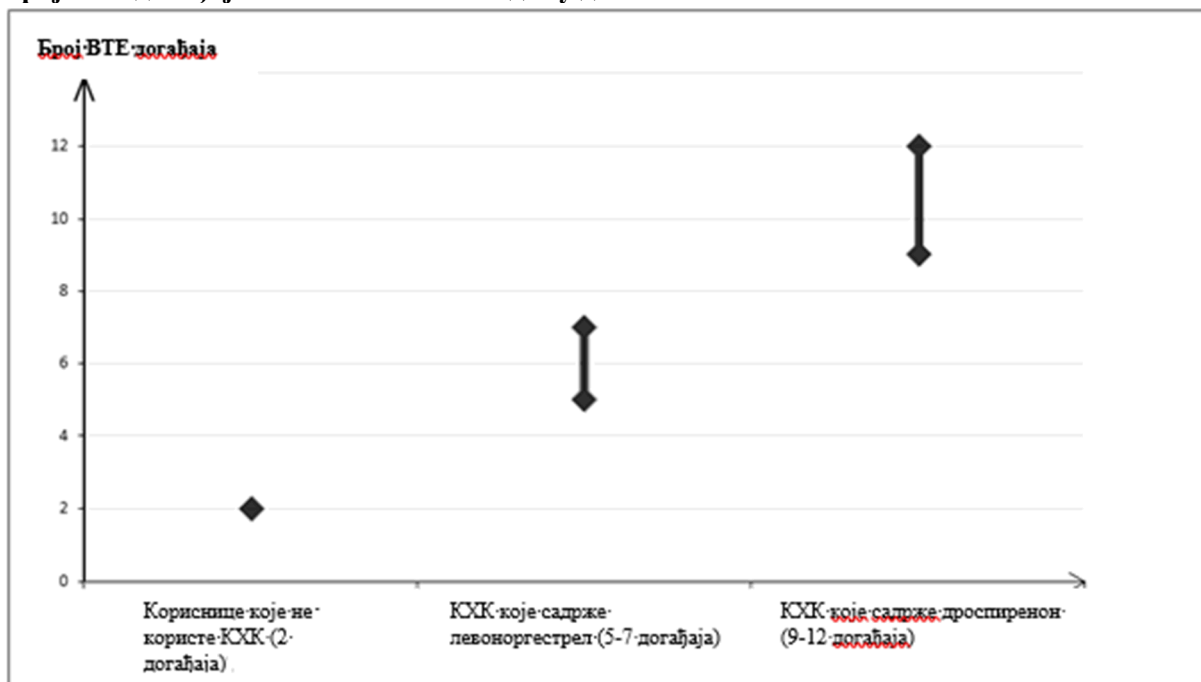
Код приближно 2 од 10000 жена које не користе КХК и које нису трудне ће се развити ВТЕ током периода од годину дана. Међутим, ризик може бити много већи код сваке жене понаособ, у зависности од других постојећих фактора ризика (видети у наставку текста).

Процењено<sup>1</sup> је да ће од 10000 жена које употребљавају КХК који садржи дроспиренон, између 9 и 12 жена развити ВТЕ током прве године; ово се може поредити са око 6<sup>2</sup> жена које употребљавају КХК који садржи левоноргестрел.

У оба случаја, број ВТЕ годишње је мањи него број очекиваних трудноћа или у постпарталном периоду.

ВТЕ може имати смртни исход у 1-2% случаја.

## Број ВТЕ догађаја на 10000 жена за годину дана



<sup>1</sup> Ове инциденце су процењене на основу укупних података из епидемиолошких студија, користећи релативне ризике за различите лекове у поређењу са КХК који садрже левоноргестрел.

<sup>2</sup> Средња вредност опсега од 5-7 на 10000 жена-година, на основу релативног ризика за КХК који садрже левоноргестрел у односу на њихово неузимање који износи приближно 2,3 до 3,6.

Код особа које примењују КХК, веома ретко је пријављено да се тромбоза јавља у неким другим крвним судовима, нпр. хепатичним, мезентеричним, бубрежним или ретиналним венама и артеријама.

### Фактори ризика за ВТЕ

Ризик од ВТЕ компликација код особа које користе КХК може бити значајно повећан код жена са додатним факторима ризика, посебно ако постоји више фактора ризика (видети табелу).

Лек Сгисеа је контраиндикуван ако жена има више фактора ризика који је стављају под високи ризик за венску тромбозу (видети одељак 4.3). Ако жена има више од једног фактора ризика, могуће је да је пораст ризика већи него збир индивидуалних фактора - у овом случају треба размотрити њен укупни ризик од ВТЕ. Ако је однос користи и ризика негативан, КХК не треба прописивати (видети одељак 4.3)

**Табела: Фактори ризика за ВТЕ**

Фактор ризика	Коментар
Гојазност (индекс телесне масе - БМИ већи од 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ризик се значајно повећава са порастом БМИ. Посебно је важно размотрити да ли су присутни и остали фактори ризика.
Продужена имобилизација, велике хируршке интервенције, хируршке интервенције ногу или карлице, неурохирургија или велика траума. Напомена: привремена имобилизација укључујући путовање авионом дуже од 4 сата може такође бити фактор ризика за ВТЕ, посебно	У овим ситуацијама саветује се прекид примене пилула (у случају елективних хируршких интервенција најмање 4 недеље пре хируршке интервенције), као и две недеље након потпуне ремобилизације. Потребно је користити друге методе контрацепције у циљу спречавања

код жена које имају и друге факторе ризика	нежељене трудноће. Треба размотрити примену антитромботичке терапије у случају да примена лека Стисеа није прекинута унапред.
Позитивна породична анамнеза (ВТЕ било када код браће/сестара или родитеља посебно у релативно млађој животној доби нпр. пре 50 године живота).	Ако се сумња на наследну предиспозицију, жену треба послати код специјалисте ради саветовања пре доношења одлуке о примени било ког КХК-а
Друга медицинска стања удружена са ВТЕ	Карцином, системски еритемски лупус, хемолитичко уремијски синдром, хронично инфламаторно обољење дебелог црева (Кронова болест или улцерозни колитис) и анемија српастих ћелија.
Старије животно доба	Посебно код особа старијих од 35 година

Не постоји консензус по питању евентуалне улоге варикозних вена и површинског тромбофлебитиса у настанку или прогресији венске тромбозе.

Повећан ризик од тромбоемболије у трудноћи и посебно током 6 недеља пуерперијума мора се узети у обзир (за информације о „Плодност, трудноћа и дојење” видети одељак 4.6).

### **Симптоми ВТЕ (тромбоза дубоких вена и плућна емболија)**

У случају појаве симптома ВТЕ, пацијенткињу треба саветовати да затражи хитну медицинску помоћ и обавести лекара да узима КХК.

Симптоми тромбозе дубоких вена могу бити:

- унилатерално отицање ноге и/или стопала или дуж вене у ноzi;
- бол или осетљивост ноге који се могу јављати само током стајања или ходања;
- повећана топлота захваћене ноге; црвенило или промена боје коже на ноzi.

Симптоми емболије плућа могу бити:

- изненадна појава необјашњивог недостатка ваздуха или убрзано дисање;
- изненадни кашаљ који може бити удружен са хемоптизијом;
- оштар бол у грудима;
- изражена ошамућеност или вртоглавица;
- убрзан или неправилан рад срца.

Неки од ових симптома (нпр: недостатак ваздуха, кашаљ) нису специфични и могу бити погрешно протумачени, а да уствари представљају симптоме чешћих или мање озбиљних обољења (нпр. инфекције респираторног тракта).

Остали знаци оклузије крвног суда могу бити: изненадни бол, отицање или плавичаста пребојеност екстремитета.

Уколико дође до оклузије у оку, симптоми се могу кретати од безболног замућења вида које може да прогредира до губитка вида. Понекад се губитак вида може јавити скоро тренутно.

### **Ризик од артеријске тромбоемболије (АТЕ)**

Епидемиолошке студије су довеле у везу примену КХК-а са повећаним ризиком од артеријске тромбоемболије (инфаркт миокарда) или цереброваскуларних догађаја (нпр. транзиторни исхемијски атак, мождани удар). АТЕ догађаји могу бити са смртним исходом.

### **Фактори ризика за АТЕ**

Ризик од артеријских тромбоемболијских компликација или цереброваскуларних догађаја код жена које примењују КХК је повећан код жена са факторима ризика (видети табелу).

Лек Сгисеа је контраиндикуван код жена које имају један озбиљан или вишеструке факторе ризика за АТЕ због којих су изложене већем ризику од артеријске тромбозе (видети одељак 4.3). Ако жена има више од једног фактора ризика, могуће је да је пораст ризика већи од збира индивидуалних фактора - у овом случају треба размотрити њен укупни ризик. Ако је однос користи и ризика негативан КХК не треба прописивати (видети одељак 4.3)

**Табела: фактори ризика за АТЕ**

<b>Фактор ризика</b>	<b>Коментар</b>
Старије животно доба	Посебно код жена старијих од 35 година
Пушење	Жене треба саветовати да не пуше ако желе да користе КХК. Жене старије од 35 година које наставе да пуше треба строго саветовати да примењују друге контрацептивне методе
Хипертензија	
Гојазност (индекс телесне масе - БМИ већи од 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ризик се значајно повећава са порастом БМИ. Посебно треба размотрити да ли су присутни и други фактори ризика
Позитивна породична анамнеза (АТЕ било када код браће/сестара или родитеља посебно у релативно млађој животној доби нпр. пре 50-те године живота).	Ако се сумња на наследну предиспозицију, пацијенткињу треба послати код специјалисте ради саветовања о доношењу одлуке о примени било ког КХК-а.
Мигрена	Повећање учесталости или тежине мигрене током примене КХК-а (што могу бити продромални симптоми за цереброваскуларни догађај) могу бити разлог да се одмах прекине са применом КХК-а.
Остала медицинска стања повезана са нежељеним васкуларним догађајима	Дијабетес мелитус, хиперхомоцистеинемија, валвуларна болест срца и атријална фибрилација, дислиппротеинемија и системски еритемски лупус.

### **Симптоми АТЕ**

Жену је потребно саветовати да у случају појаве симптома затражи хитну медицинску помоћ и обавести лекара да узима КХК.

Симптоми цереброваскуларних догађаја могу бити:

- изненадна утрнулост или слабост лица, руку или ногу, нарочито са једне стране тела;
- изненадни проблеми са ходом, вртоглавица, губитак равнотеже или координације;
- изненадна конфузија, отежан говор или разумевање;
- изненадни проблеми са видом на једно или оба ока;
- изненадне, јаке или продужене главобоље непознатог узрока;
- губитак свести или несвестица са или без епилептичног напада.

Привремени симптоми указују на транзиторни исхемијски атак (ТИА).

Симптоми инфаркта миокарда могу бити:

- бол, нелагодност, притисак, осећај тежине, стезања или пуноће у грудима, руци или иза грудне кости;
- нелагодност која се шири у леђа, вилицу, грло, руку или желудац;
- осећај пуноће, поремећаја варења или осећај дављења;
- презнојавање, мучнина, повраћање или вртоглавица;
- екстремна слабост, анксиозност или недостатак ваздуха;
- убрзан или неправилан рад срца.

## • Тумори

Повећан ризик од канцера грлића материце код жена које су дуго користиле КОК (> 5 година) забележен је у неким епидемиолошким студијама, али и даље остаје нејасно до ког степена се ова сазнања могу објаснити сексуалним понашањем или другим факторима као што је хумани папилома вирус (ХПВ).

Мета-анализа 54 епидемиолошке студије је утврдила да постоји незнатно повишен релативни ризик (RR=1,24) да се канцер дојке дијагностикује код жене која тренутно узима КОК. Овај повећан ризик полако нестаје током 10 година по престанку узимања КОК. Будући да је канцер дојке ретка појава код жена млађих од 40 година, овај већи број дијагностикованих случајева канцера дојке код жена које тренутно узимају или су до скоро узимале КОК је мали у односу на свеукупни ризик од канцера дојке. Ове студије нису дале доказ о узрочној вези. Забележени модел повећаног ризика може бити последица раније дијагнозе карцинома дојке код жена које користе КОК, биолошког дејства КОК или комбинације оба. Канцер дојке дијагностикован код жена које су било када биле кориснице КОК-а је био у мање унапредовалој фази него карцином код жена које никада нису користиле КОК.

У ретким случајевима код жена које су користиле КОК забележена је појава бенигнух тумора јетре, и још ређе малигнух тумора јетре. У изолованим случајевима ти тумори су довели до интраабдоминалних крварења која су била опасна по живот. У случају јављања јаког бола у горњем абдомену, увећања јетре или знакова интраабдоминалног крварења, требало би посумњати и диференцијалном дијагнозом утврдити да ли постоји тумор јетре, код жена које узимају КОК.

Код узимања КОК који садрже веће дозе (50 микрограма етинилестрадиола) ризик од ендометријалног и оваријалног канцера је смањен. Још увек остаје да се потврди да ли се ово односи на КОК који садрже мање дозе етинилестрадиола.

## • Остала стања

Прогестагенска компонента у леку Стисеа је антагонист алдостерона са особиним да штеди калијум. У већини случајева, не очекује се повећање концентрације калијума. Међутим, у клиничкој студији код неких пацијенткиња са благим или умереним оштећењем функције бубрега и истовременим коришћењем лекова који штеде калијум концентрације калијума у серуму су биле благо, али незначајно, повећане током узимања дроспиренона. Стога се препоручује провера концентрације калијума у серуму током првог циклуса терапије код пацијенткиња које имају инсуфицијенцију бубрега и код којих је концентрација калијума у серуму пре терапије у горњој референтној граници, а посебно током истовремене употребе лекова који штеде калијум (видети одељак 4.5).

Жене са хипертриглицеридемијом или породичном анамнезом овог поремећаја, могу бити изложене повећаном ризику од панкреатитиса када узимају КОК.

Мада је забележен мали пораст крвног притиска код великог броја жена које примењују КОК, клинички значајна повећања су ретка. Само у овим ретким случајевима је оправдан тренутни прекид примене КОК-а. Ако током примене КОК-а пацијенткиње са већ постојећом хипертензијом, константно повишеним вредностима крвног притиска или значајним повећањем крвног притиска не реагују адекватно на антихипертензивну терапију, мора се обуставити примена КОК-а. Уколико је то

потребно, КОК се може поново увести ако се нормотензивне вредности постигну применом антихипертензивне терапије.

Пријављена су следећа стања која се јављају или се погоршавају и током трудноће, и током употребе КОК-а, али нема дефинитивних доказа о узрочној повезаности са употребом КОК-а: жутица и/или пруритус везан за холестазу, стварање камена у жучи, порфирија, системски еритемски лупус, хемолитички уремијски синдром, Сиденхамова хореја, гестациски херпес, губитак слуха повезан са отосклерозом.

Егзогени естрогени могу да изазову или погоршају симптоме наследног или стеченог ангиоедема.

Акутни или хронични поремећаји функције јетре могу да захтевају обуставу употребе КОК-а док се параметри функције јетре не врате на нормалу. Рецидив холестатске жутице и/или пруритуса повезаног са холестазом који су се претходно јавили током трудноће или претходне употребе полних стероида захтевају обуставу примене КОК.

Иако КОК могу да имају дејство на периферну инсулинску резистенцу и толеранцију на глукозу, нема доказа о потреби за променом терапијског режима код жена са дијабетесом које користе нискодозне КОК (са садржајем < 0,05 mg етинилестрадиола). Међутим, стање жена које су оболеле од дијабетеса треба пажљиво пратити док узимају КОК, посебно на почетку њихове употребе.

Погоршање епилепсије, Кронове болести или улцерозног колитиса забележени су током коришћења КОК-а.

Депресивно расположење и депресија добро су позната нежељена дејства која се јављају током примене хормонских контрацептива (видети одељак 4.8). Депресија може бити озбиљна те је познато да представља ризични фактор за суицидално понашање и суицид. У случају промене расположења и симптома депресије, укључујући период убрзо након почетка лечења, женама је потребно саветовати да се обрате лекару.

Повремено може доћи до хлоазме, нарочито код жена са анамнезом хлоазме у трудноћи. Жене које су склоне хлоазми требало би да избегавају сунчево или ултравиолетно зрачење током узимања КОК-а.

### **Медицински преглед/консултације**

Пре увођења или поновног увођења лека Стисеа, требало би узети комплетну анамнезу (укључујући и породичну анамнезу) и искључити постојање трудноће. Требало би измерити крвни притисак и извршити физикални преглед, узимајући у обзир контраиндикације (видети одељак 4.3) и упозорења (видети одељак 4.4). Веома је важно скренути пажњу жени на информације о венској и артеријској тромбози, укључујући ризик од примене лека Стисеа у поређењу са осталим КХК, симптоме ВТЕ и АТЕ, познате факторе ризика и шта треба да ради у случају да сумња на појаву тромбозе.

Жену би такође требало упутити да пажљиво прочита Упутство за лек и да се придржава датих савета. Учесталост и природа прегледа требало би да се заснивају на установљеним водичима праксе и да се прилагоде свакој жени понаособ.

Женама треба објаснити да орални контрацептиви не штите од ХИВ инфекције (СИДА) и других полно преносивих болести.

### **Смањена ефикасност**

Ефикасност КОК-а може бити смањена нпр. у случају пропуштене активне таблете (видети одељак 4.2), гастроинтестиналних поремећаја (видети одељак 4.2) или истовременог узимања других лекова (видети одељак 4.5).

### **Смањена контрола циклуса**

Код примене свих КОК, може доћи до ирегуларног крварења (тачкасто или пробојно) посебно током првих месеци употребе. Према томе, процена сваког ирегуларног крварења има смисла тек после периода прилагођавања од отприлике три циклуса.

Ако неправилна крварења наставе да се јављају или почну да се појављују после претходно редовних циклуса, онда треба узети у обзир могућност постојања нехормонских разлога и предузети одговарајуће дијагностичке мере које су предвиђене у циљу искључивања малигнитета или трудноће. Ове мере укључују и киретажу.

Код неких жена дешава се да не дође до обуставног крварења током периода када се узимају таблете без активне супстанце. Ако су КОК узимане у складу са упутствима описаним у одељку 4.2. мало је вероватно да је дошло до трудноће. Међутим, ако КОК нису узимане у складу са упутствима пре првог изостајања крварења или ако изостану два крварења, требало би искључити могућност трудноће пре него што се настави са применом КОК.

Лек Стисеа садржи лактозу. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције галактозе, потпуним недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју да узимају овај лек.

Овај лек садржи мање од 1 mmol (23 mg) натријума по таблети, односно суштински је „без натријума“.

#### **4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција**

Напомена: Потребно је размотрити информације о прописивању лекова који се истовремено примењују како би се идентификовале потенцијалне интеракције.

- **Утицај других лекова на лек Стисеа**

Интеракције између оралних контрацептива и лекова који индукују микрозомалне ензиме могу довести до повећаног клиренса полних хормона који може довести до пробојног крварења и/или неуспеха контрацепције.

#### **Терапија**

Индукција ензима се може приметити већ након неколико дана лечења. Максимална индукција ензима се генерално види у року од неколико недеља. Након престанка терапије лековима, индукција ензима се може одржати око 4 недеље.

#### *Краткорочна терапија*

Жене на терапији лековима који индукују ензиме треба привремено да користе баријерну или другу методу контрацепције поред примене КОК-а. Баријерна метода заштите се мора користити све време истовремене терапије лековима и 28 дана након њеног прекида. Ако се терапија леком наставља и након узимања последње активне таблете у блистеру КОК -а, плацебо таблете морају бити одбачене, и одмах треба започети ново паковање лека.

#### *Дуготрајна терапија*

Код жена на дуготрајној терапији активним супстанцама које индукују ензиме јетре, препоручује се још једна поуздана, нехормонска метода контрацепције.

Следеће интеракције су описане у литератури.

*Супстанце које повећавају клиренс КОК-а (смањена ефикасност КОК-а индукцијом ензима), нпр.:* барбитурати, босентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и ХИВ лекови ритонавир, невирапин и ефавиренз, а могуће су и интеракције са фелбаматом, гризеофулвином, окскарбамазепином, топираматом и производима који садрже кантарион (*Hypericum perforatum*).

*Супстанце са променљивим утицајем на клиренс КОК-а:*

Када су истовремено примењени са КОК, многе комбинације инхибитора ХИВ протеазе и нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе, укључујући комбинације са ХЦВ инхибиторима, могу повећати или смањити концентрације естрогена или прогестина у плазми. Укупан ефекат ових промена може бити клинички релевантан у неким случајевима.

Због тога приликом прописивања истовремене примене ХИВ/ХЦВ лекова треба консултовати препоруке о прописивању као и било које друге сродне препоруке како би се утврдиле потенцијалне интеракције. У случају било какве недоумице, жене би требало да користе додатну баријерну методу контрацепције када су на терапији инхибиторима протеазе или нуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе.

*Супстанце које смањују клиренс КОК-а (инхибитори ензима):*

Клиничка релевантност потенцијалних интеракција са инхибиторима ензима остаје непозната.

Истовремена примена снажних СУР3А4 инхибитора може повећати концентрације естрогена или прогестерона у плазми или обе супстанце.

У студији више доза са комбинацијом дроспиренон (3 mg/дан)/етинилестрадиол (0,02 mg/дан), истовремена примена са снажним СУР3А4 инхибитором кетоназолом током 10 дана доводи до повећања вредности ПИК-а (0-24 h) дроспиренона 2,7 пута и етинилестрадиола 1,4 пута.

Еторикоксиб у дозама од 60 до 120 mg/дан доводи до повећања концентрације етинилестрадиола у плазми 1,4 до 1,6 пута, када се узима истовремено са комбинованим хормонским контрацептивом који садржи 0,035 mg етинилестрадиола.

- **Утицај лека Сгисеа на друге лекове**

КОК могу утицати на метаболизам одређених других активних супстанци.

Сходно томе, концентрације у плазми и ткивима се могу или повећати (нпр. циклоспорин) или смањити (нпр. ламотригин).

На основу *in vivo* студија интеракција код жена које су се добровољно укључиле у студију и које су узимале омепразол, симвастатин или мидазолам као маркиране супstrate, мало је вероватно да ће доћи до клинички релевантне интеракције дроспиренона у дозама од 3 mg са цитохром P450 посредованим метаболизмом других активних супстанци.

Клинички подаци наводе да етинилестрадиол инхибира клиренс СУР1А2 супстрата који доводи до слабог (нпр. теофилин) или умереног (нпр. тизанидин) повећања концентрације супстрата у плазми.

- **Фармакодинамске интеракције**

Током клиничких испитивања у којима су учествовале пацијенткиње које су лечене од инфекције вирусом хепатитиса Ц, лековима који садрже омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир са рибавирином или без њега, забележене су 5 пута веће вредности трансаминаза (ALT) од горње границе нормалне вредности (енгл. *upper limit of normal*, ULN), које су значајно учесталије код жена које су користиле лекове који садрже етинилестрадиол, као што су комбиновани хормонски контрацептиви (КХК). Поред тога, код жена лечених глекапревиром/пибрентасвиром или софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром, забележено је повећање вредности ALT код жена које користе лекове који садрже етинилестрадиол, као што су КХК (видети одељак 4.3).

Због тога жене које узимају лек Сгисеа морају прећи на други метод контрацепције (нпр. контрацепција само прогестагеном или нехормонске методе) пре него што се започне терапија ове комбинације лекова.

Лек Сгисеа се може поново прописивати након 2 недеље од завршетка терапије овим комбинацијама лекова.

Код пацијенткиња које нису имале инсуфицијенцију бубрега, истовремена примена дроспиренона и АСЕ инхибитора или NSAИЛ није показала значајан утицај на концентрацију калијума у серуму. Међутим, истовремена употреба лека Сгисеа са антагонистима алдостерона или диуретицима који штеде калијум није испитивана. У овом случају концентрације калијума у серуму требало би

одређивати током првог циклуса примене. Видети такође одељак 4.4.

- **Остале интеракције**

#### **Лабораторијски тестови**

Употреба контрацептивних стероида може да утиче на резултате неких лабораторијских тестова укључујући биохемијске параметре функције јетре, тиреоидне жлезде, функције бубрега и надбубрежних жлезда, вредности протеина (носача) у плазми, нпр. глобулин који везује кортикостероиде и липидно/липопротеинске фракције, параметре метаболизма угљених хидрата и параметре коагулације и фибринолизе. Промене углавном остају у границама нормалних лабораторијских вредности. Дроспиренон доводи до пораста активности ренина у плазми и алдостерона у плазми што је изазвано његовом благом антимицералокортикоидном активношћу.

#### **4.6. Плодност, трудноћа и дојење**

##### Трудноћа

Примена лека Сгисеа није индикована током трудноће.

Уколико дође до трудноће током узимања лека Сгисеа, даљу употребу треба одмах прекинути. Обимне епидемиолошке студије нису откриле ни повећан ризик урођених мана код деце коју су родиле жене које су пре трудноће користиле КОК, нити тератогени утицај када су КОК узимане ненамерно током трудноће.

Студије на животињама показале су нежељена дејства током трудноће и дојења (видети одељак 5.3). На основу ових података добијених из студија на животињама, нежељена дејства услед хормонског дејства активних супстанци не могу се искључити. Међутим, опште искуство са КОК током трудноће није дало доказе о стварним нежељеним дејствима на људе.

Расположиви подаци који се односе на употребу комбинације дроспиренон/етинилестрадиол током трудноће су сувише ограничени да би се могли донети закључци који се односе на негативно дејство комбинације дроспиренон/етинилестрадиол на трудноћу, здравље фетуса или новорођенчета. Још увек нема релевантних епидемиолошких података.

Приликом поновног увођења лека Сгисеа потребно је узети у обзир повећан ризик од ВТЕ током постпарталног периода (видети одељке 4.2 и 4.4).

##### Дојење

КОК могу да утичу на дојење, јер могу да смање количину и промене састав мајчиног млека. Према томе, употреба КОК-а се по правилу не препоручује док мајка потпуно не престане да доји. Може се десити да се мале количине контрацептивних стероида и/или њихових метаболита излучују у млеко током узимања КОК. Ове количине могу да утичу на дете.

##### Плодност

Лек Сгисеа је индикован за спречавање трудноће. За више информација о поновном успостављању нивоа плодности пре узимања лека, видети одељак 5.1.

#### **4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама**

Нису спроведене студије о утицају лека на способност управљања возилима или руковања машинама. Код жена које узимају КОК-а нису уочени утицаји на способност управљања возилима или руковања машинама.

#### **4.8. Нежељена дејства**

За озбиљна нежељена дејства која се могу јавити код жена које користе КОК, видети такође одељак 4.4.

Следећа нежељена дејства су пријављена током примене комбинације 3 mg дроспиренона и 0,02 mg етинилестрадиола:

Табела у наставку садржи нежељена дејства по MedDRA класи система органа (MedDRA SOCs). Учесталост се заснива на подацима из клиничких испитивања. За опис одређене реакције и њених синонима и сродних стања је коришћен најадекватнији MedDRA термин.

**Нежељене реакције које су повезане са коришћењем комбинације дроспиренон /етинилестрадиол за оралну контрацепцију или за лечење умерених *acne vulgaris* према MedDRA класи система органа и MedDRA терминима:**

Класа система органа (MedDRA)	Учесталост нежељених реакција			
	Често (≥ 1/100 до < 1/10)	Повремено (≥ 1/1000 до < 1/100)	Ретко (≥ 1/10000 до < 1/1000)	Непознато (учесталост се не може проценити на основу доступних података)
Инфекције и инфестације			Кандидијаза	
Поремећаји крви и лимфног система			Анемија, Тромбоцитопенија	
Поремећаји имунског система			Алергијска реакција	Преосетљивост Погоршање симптома стеченог или наследног ангиоедема
Ендокрини поремећаји			Ендокрини поремећаји	
Поремећаји метаболизма и исхране			Повећани апетит, Анорексија, Хиперкалемија, Хипонатремија	
Психијатријски поремећаји	Емоционална лабилност	Депресија, Нервоза, Поспаност	Аноргазмија Несаница	
Поремећаји нервног система	Главобоља	Вртоглавица, Парестезија	Вертиго, Тремор	
Поремећаји ока			Коњунктивитис Суво око Поремећај ока	
Кардиолошки поремећаји			Тахикардија	
Васкуларни поремећаји		Мигрена, Варикозитети вена, Хипертензија	Флебитис, Васкуларни поремећај, Епистакса, Синкопа Венска тромбоемболија (VTE) Артеријска тромбоемболија (ATE)	

<b>Гастроинтестинални поремећаји</b>	Мучнина	Бол у абдомену, Повраћање, Диспепсија, Надимање, Гастритис, Дијареја	Увећање абдомена, Гастроинтестинални поремећај, Осећај пуноће у стомаку, <i>Hiatus hernia</i> , Орална кандидијаза, Констипација, Сува уста	
<b>Хепатобилијарни поремећаји</b>			Билијарни бол Холециститис	
<b>Поремећаји коже и поткожног ткива</b>		Акне Пруритус Осип	Хлоазма, Екцем, Алопеција, Акнеиформни дерматитис, Сува кожа, <i>Erythema nodosum</i> , Хипертрихоза, Поремећај коже, Стрије на кожи, Контактни дерматитис, Фотосензитивни дерматитис, Нодули на кожи	Мултиформни еритем
<b>Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива</b>		Бол у леђима Бол у екстремитетима Грчеви у мишићима		
<b>Поремећаји репродуктивног система и дојки</b>	Бол удојкама, Метрорагија*, Аменореја	Вагинална кандидијаза, Бол у карлици, Увећање груди, Фиброцистична дојка, Крварење из утеруса/вагине*, Генитални исцедак, Валунзи, Вагинитис, Поремећај менструације, Дисменореја, Хипоменореја, Менорагија,	Диспареунија, Вулвовагинитис, Посткоитално крварење, Обуствано крварење, Циста у дојци, Хиперплазија дојки, Неоплазма дојки, Цервикални полип, Атрофија ендометријума, Оваријална циста,	

		Сува вагина, Сумњив размаз по Папаниколау Смањен либидо	Увећање утеруса	
<b>Општи поремећаји и реакције на месту примене</b>		Астенија, Појачано знојење, Едем (генерализован едем, периферни едем, едем лица)	Осећај слабости	
<b>Испитивања</b>		Повећање телесне масе	Смањење телесне масе	

\*неправилно крварење обично нестаје током континуиране употребе.

#### Опис одабраних нежељених реакција

Повећан ризик од артеријских и венских тромботичних и тромбоемболијских догађаја, укључујући инфаркт миокарда, мождани удар, транзиторни исхемијски атак, венску тромбозу и плућну емболију, уочен је код жена које користе КХК, што је детаљније описано у одељку 4.4.

Следећи озбиљни нежељени догађаји пријављени су код жена које су користиле КОК, који су описани у одељку 4.4:

- венски тромбоемболијски поремећаји;
- артеријски тромбоемболијски поремећаји;
- хипертензија;
- тумори јетре;
- појава или погоршање стања чија повезаност са применом КОК-а није коначно потврђена: Кронова болест, улцерозни колитис, епилепсија, миом материце, порфирија, системски еритемски лупус, гестациски херпес, Сиденхамова хореја, хемолитичко-уремски синдром, холестатска жутица;
- хлоазма;
- услед акутних или хроничних поремећаја функције јетре може бити неопходан прекид примене КОК-а све док се маркери функције јетре не врате на нормалне вредности.

Учесталост дијагнозе канцера дојке је незнатно повећана код жена које узимају оралне контрацептиве. Будући да је канцер дојке код жена млађих од 40 година редак, овај повећани број оболелих је мали у односу на свеукупни ризик обољевања од канцера дојке. Повезаност са КОК још није позната. За додатне информације видети одељке 4.3. и 4.4.

#### *Интеракције*

Пробојно крварење и/или неуспех контрацепције могу бити резултат интеракција других лекова (индуктори ензима) са оралним контрацептивима (видети одељак 4.5).

#### Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије  
Национални центар за фармаковигиланцу  
Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија  
факс: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Предозирање

До сада није било никаквог искуства са предозирањем комбинацијом дроспиренон/етинилестрадиол. На основу општег искуства са комбинованим оралним контрацептивима, симптоми који се могу евентуално појавити у овом случају су: мучнина, повраћање, обуставно крварење. Обуставно крварење се може јавити чак и код девојчица пре менархе, уколико су случајно узеле овај лек. Нема антидота и даља терапија треба да буде симптоматска.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

#### 5.1. Фармакодинамски подаци

**Фармакотерапијска група:** полни хормони и модулатори гениталног система; гестагени и естрогени, фиксне комбинације

**АТЦ шифра:** G03AA12

*Pearl Index* за неуспех метода: 0,41 (горња граница поузданости 95%: обострано 0,85).

Укупни *Pearl Index* (неуспех метода + неуспех пацијента): 0,80 (горња граница поузданости 95%: обострано 1,30).

#### Механизам дејства

Контрацептивно дејство комбинације дроспиренон/етинилестрадиол је засновано на интеракцији различитих фактора, од којих су најважнији инхибиција овулације и промене ендометријума.

#### Фармакодинамско дејство

У студији у којој је применом дроспиренона 3 mg/етинилестрадиола 0,02 mg испитивана инхибиција овулације током три циклуса, поређени су 24-дневни и 21-дневни режим узимања таблета за контрацепцију и 24-дневни режим је био удружен са изразитијом супресијом развоја фоликула. Након што су, током трећег циклуса примене, намерно направљене грешке дозирања, код већег броја жена у групи 21-дневног режима постојала је оваријална активност укључујући чак и овулацију, у поређењу са женама у групи 24-дневног режима узимања таблета за контрацепцију.

Активност јајника се вратила на стање пре почетка примене таблета за контрацепцију код 91,8% жена из групе 24-дневног режима узимања и то током првог циклуса након прекида примене.

Лек Сrisea је комбиновани орални контрацептив са етинилестрадиолом и прогестагеном дроспиреноном. У терапијској дози, дроспиренон такође има антиандрогене и умерено антиминералокортикоидне особине. Нема естрогено, глукокортикоидно и антиглукокортикоидно дејство. Ово даје дроспиренону фармаколошки профил који блиско опонаша природни хормон прогестерон.

Клиничке студије указују да благе антиминералокортикоидне особине комбинације дроспиренон/етинилестрадиол резултирају умереним антиминералокортикоидним дејством.

Две мултицентричне, двоструко следе, рандомизоване, плацебом контролисане студије спроведене су да би се установила ефикасност и безбедност комбинације дроспиренон/етинилестрадиол код жена које имају умерен облик обољења акне вулгарис.

Након 6 месеци терапије, у поређењу са плацебом, лек Сrisea је показао статистички значајно већу редукацију од 15,6% (49,3% насупрот 33,7%) код инфламаторних лезија, 18,5% (40,6% насупрот 22,1%) код неинфламаторних лезија и 16,5% (44,6% насупрот 28,1%) код укупног броја лезија. Поред

тога, већи проценат испитаница, 11,8% (18,6% наспрот 6,8%) дао је оцену „чисто“ или „скоро чисто“ на скали Глобалне процене истраживачке статике (енгл. *Investigator's Static Global Assessment, ISGA*).

## 5.2. Фармакокинетички подаци

### • Дроспиренон

#### Ресорпција

Орално примењен дроспиренон се брзо и готово потпуно ресорбује. Максимална концентрација активне супстанце у серуму од око 38 папогата/ml се достиже 1-2 сата након оралне примене једне таблете. Биорасположивост је између 76 и 85%. Истовремено узимање хране није имало утицаја на биорасположивост дроспиренона.

#### Дистрибуција

После оралне примене, концентрације дроспиренона у серуму се смањују са терминалним полувременом елиминације од 31 сат. Дроспиренон се везује за албумин у серуму, а не везује се за глобулин који везује полне хормоне (SHBG) или глобулин који везује кортикоиде (CBG). Само 3 – 5% укупне концентрације активне супстанце у серуму, налази се у виду слободног стероида. Повећање SHBG изазвано етинилестрадиолом не утиче на везивање дроспиренона за протеине у серуму. Средњи привидни волумен дистрибуције дроспиренона је  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Биотрансформација

Дроспиренон се екстензивно метаболише након оралне употребе. Главни метаболити у плазми су дроспиренон у облику киселине, која се ствара отварањем лактонског прстена, и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, формиран редукцијом и накнадном сулфатацијом. Дроспиренон је такође подложен оксидативном метаболизму путем цитохрома СYP3A4.

*In vitro*, дроспиренон има способност да слабо до умерено инхибира цитохром P450 ензиме CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

#### Елиминација

Брзина метаболичког клиренса дроспиренона у серуму је  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Дроспиренон се излучује само у траговима у непромењеном облику. Метаболити дроспиренона излучују се фецесом и урином у односу од око 1,2 до 1,4. Полувреме елиминације метаболита урином и фецесом је око 40 сати.

#### Стање равнотеже

Током терапијског циклуса, максималне концентрације у стању равнотеже дроспиренона у серуму од око 70 папогата/ml достижу се после приближно 8 дана од почетка узимања. Концентрације дроспиренона у серуму се акумулирају троструко, као последица терминалног полувремена елиминације и интервала дозирања.

#### Посебне популације

##### *Утицај оштећења функције бубрега*

Концентрације дроспиренона у серуму у стању равнотеже код жена са благим оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина CL<sub>cr</sub>, 50-80 ml/min) биле су упоредиве са концентрацијама код жена са очуваном функцијом бубрега. Концентрације дроспиренона у серуму биле су у просеку 37% више код жена са умереним оштећењем функције бубрега (CL<sub>cr</sub>, 30-50 ml/min) у поређењу са концентрацијама код жена са очуваном функцијом бубрега. Терапију дроспиреноном су добро подносиле жене са благим и умереним оштећењем функције бубрега. Терапија дроспиреноном није показала клинички значајан утицај на концентрацију калијума у серуму.

##### *Утицај оштећења функције јетре*

У студији у којој је проучавана појединачна доза, орални клиренс (CL/F) смањен је за око 50% код жена добровољаца са умереним оштећењем функције јетре у поређењу са онима које су имале

очувану функцију јетре. Уочен пад клиренса дроспиренона код жена добровољаца са умереним оштећењем функције јетре није довео до очигледних разлика у концентрацијама калијума. Чак и у присуству дијабетеса и истовремене терапије спиринолактоном (два фактора која могу да изазову код пацијента хиперкалемију) није примећено повећање концентрација калијума у серуму изнад горње границе референтних вредности. Може се закључити да дроспиренон добро подноси пацијенткиње са благим до умереним оштећењем функције јетре (*Child-Pugh B*).

#### Етничке групе

Нису примећене клинички релевантне разлике у фармакокинетици дроспиренона или етинилестрадиола између жена жуте и беле расе.

### • **Етинилестрадиол**

#### Ресорпција

Етинилестрадиол се брзо и у потпуности ресорбује после оралне примене.

Максимална концентрација у серуму од око 33  $\mu\text{g/ml}$  достиже се у року од 1-2 сата након појединачне оралне примене. Апсолутна биорасположивост као резултат пресистемске коњугације и метаболизма првог пролаза износи око 60%. Истовремени унос хране смањило је биорасположивост етинилестрадиола код око 25% испитаника, док код осталих није примећена никаква промена.

#### Дистрибуција

Концентрација етинилестрадиола у серуму смањује се у две фазе, терминалну фазу диспозиције карактерише полувреме елиминације од око 24 сата. Етинилестрадиол је у високом проценту, али неспецифично везан за албумин у серуму (око 98,5%) и индукује повећање концентрација глобулина у серуму, који се везује за полне hormone (SHBG) и кортикостероид везујућег глобулина (CBG). Утврђен је привидан волумен дистрибуције од око 5 l/kg.

#### Биотрансформација

Етинилестрадиол подлеже значајном метаболизму првог пролаза у слузокожи танког црева и јетри. Етинилестрадиол се примарно метаболише ароматичном хидроксилацијом, али се стварају различити хидроксиловани и метиловани метаболити, који су присутни као слободни метаболити и као коњугати са глукуронидима и сулфатима. Метаболички плазма клиренс је 5 ml/min/kg.

*In vitro*, етинилестрадиол је реверзибилни инхибитор ензима CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, као и инхибитор механизма ензима CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

#### Елиминација

Етинилестрадиол се не излучује у неизмењеном облику у значајнијој мери. Метаболити етинилестрадиола се излучују у односу уринарни: билијарни од 4:6. Полувреме елиминације метаболита је око 1 дан.

#### Стање равнотеже

Услови стања равнотеже постижу се током друге половине терапијског циклуса и концентрације етинилестрадиола у серуму акумулирају се за фактор од 2,0 до 2,3.

### **5.3. Претклинички подаци о безбедности лека**

Код лабораторијских животиња, дејства дроспиренона и етинилестрадиола су ограничена на она која се везују за признато фармаколошко дејство. Посебно су студије репродуктивне токсичности показале ембриотоксична и фетотоксична дејства на животиње, која се сматрају специфичним за врсту. При изложености већој од оне код жена које узимају комбинацију дроспиренон/етинилестрадиол, дејства на сексуалну диференцијацију примећена су код фетуса пацова, али не и код мајмуна. Процена ризика за животну средину показала је да етинилестрадиол и дроспиренон представљају потенцијалан ризик за водену средину (видети одељак 6.6).

## 6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

### 6.1. Листа помоћних супстанци

#### Активне филм таблете (ружичасте боје):

##### Језгро таблете:

Лактоза, монохидрат;  
Скроб, прежелатинизован;  
Повидон К-30;  
Кроскармелоза-натријум;  
Полисорбат 80;  
Магнезијум-стеарат.

##### Филм (облога) таблете (Opadry II 85F34610 pink)

Поливинил алкохол, делимично хидролизован;  
титан-диоксид (E171);  
Макрогол;  
Талк;  
Гвожђе(III)-оксид, жути (E172);  
Гвожђе(III)-оксид, црвени (E172);  
Гвожђе(III)-оксид, црни (E172).

#### Неактивне филм таблете (беле боје):

##### Језгро таблете:

Лактоза, безводна;  
Повидон К-30;  
Магнезијум-стеарат.

##### Филм (облога) таблете (Opadry II 85F18422 White)

Поливинил алкохол;  
Титан-диоксид (E171);  
Макрогол;  
Талк.

### 6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

### 6.3. Рок употребе

3 године.

### 6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 30°C.

### 6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је PVC-PVDC/Al блистер. Блистер садржи 24 активне филм таблете ружичасте боје у првом, другом, трећем и четвртном реду блистера и 4 беле плацебо филм таблете у четвртном реду блистера.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 1 блистер са 28 таблета (24 ружичасте и 4 беле таблете), налепница са данима у недељи и Упутство за лек.

**6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)**

Овај лек може имати утицаја на животну средину (видети одељак 5.3). Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

**7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ**

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД  
Милентија Поповића 5а, Београд – Нови Београд

**8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

000950323 2025

**9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

Датум прве дозволе: 01.09.2020.  
Датум обнове дозволе: 26.02.2026.

**10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТ**

Фебруар, 2026.