

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Adrienne 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: laktoza 44 mg.

4 bijele placebo (nedjelatne) filmom obložene tablete:

Tableta ne sadrži djelatne tvari.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza 89,5 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Tablete s djelatnim tvarima su ružičaste boje, okrugle, bez oznake, promjera 5,7 mm i debljine 3,5 mm.

Placebo tablete su bijele boje, okrugle, bez oznake, promjera 5,7 mm i debljine 3,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako uzimati Adrienne

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme i po potrebi s malo tekućine, redosljedom prikazanim na blister pakiranju. 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 (posljednji red tableta) i može trajati do početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

Kako se počinje uzimati Adrienne

- U slučaju kad 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 Adrienne 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-a. U slučaju da je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena mora početi uzimati Adrienne na sam dan uklanjanja prstena ili flastera, a najkasnije onda kada je trebala biti sljedeća aplikacija.

- Prelazak s metoda zaštite protiv začeća 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 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 trudnoću ili žena mora pričekati da dobije prvu menstruaciju.

Za dojilje, vidjeti dio 4.6.

Postupak u slučaju propuštanja tableta

Placebo tablete iz posljednjeg (četvrtog) reda blistera mogu se zanemariti. Međutim, placebo tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehotično 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 mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Uz tablete mora koristiti i mehaničku kontracepciju, na primjer, prezervativ, tijekom sljedećih 7 dana. Ako je žena imala spolni odnos u prethodnih 7 dana, mora se 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 mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena uzimala tablete na ispravan način tijekom 7 dana prije prve propuštene tablete, nije potrebno primijeniti dodatne kontracepcijske metode. Međutim, ako je žena propustila uzeti više od 1 tablete, mora joj se savjetovati da koristi dodatne kontracepcijske mjere tijekom sljedećih 7 dana.

- 15.- 24. dan

Prijeti rizik da je zaštita od trudnoće smanjena jer se približava razdoblje uzimanja placebo tableta. Međutim, smanjenje kontracepcijske zaštite još se može spriječiti prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta. Pridržavanjem jedne od sljedećih dviju opcija nema potrebe za primjenom dodatnih kontracepcijskih mjera, pod uvjetom da je žena tijekom 7 dana prije prve propuštene tablete uzimala tablete na ispravan način. U slučaju da ih nije uzimala na ispravan način tijekom 7 dana, žena treba odabrati prvu opciju i također koristiti dodatne mjere zaštite tijekom sljedećih 7 dana.

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 iz zadnjeg reda pakiranja 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 iz zadnjeg reda blistera 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 Adrienne 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 Adrienne 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

Adrienne je indiciran samo nakon menarhe.

Stariji

Adrienne nije indiciran nakon menopauze.

Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

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

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

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

Način primjene

kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima
Ako se bilo koje od tih stanja javi po prvi put tijekom uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva, uzimanje kontraceptiva odmah treba prekinuti.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - o venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - o 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
 - o veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
 - o visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - o arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
 - o cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - o poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - o migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.

o 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, sve dok se vrijednosti jetrenih funkcija ne vrate na normalu
- teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili tumori jetre u anamnezi
- potvrđen nalaz ili sumnja na maligni tumor osjetljiv na spolne steroidne hormone (npr. tumor genitalnih organa ili dojki)
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Adrienne je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/vokcilaprevir (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 Adrienne.

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 Adrienne.

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 Adrienne, 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 Adrienne 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).

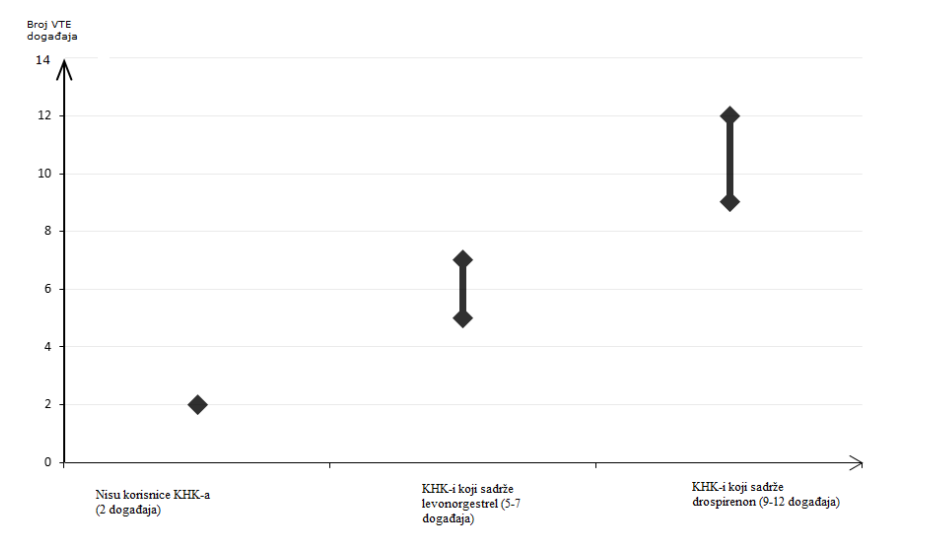
Procjenjuje se¹ da će od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži drospirenon njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6² žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

¹ Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KOK-ima koji sadrže 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).

Adrienne 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 omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3)

Tablica 1: 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 čimbenici rizika.

² Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KOK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/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.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	Ako primjena lijeka Adrienne 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 eritematosus, 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 medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- o iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- o iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- o oštra bol u prsištu;
- o jaka ošamućenost ili omaglica;
- o 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 putova).

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 KOK-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). Adrienne 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 omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica 2: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života
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 veći od 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).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atriya, 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 hodaњem, 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 ataki (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 ispitivanjima opisan je povećan rizik od karcinoma grlića maternice u žena koje su dugo koristile kombiniranu oralnu kontracepciju (>5 godina), no i dalje je sporno u kojoj se mjeri taj rizik može pripisati neželjenim učincima spolnog ponašanja i prisutnosti drugih čimbenika, npr. humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR = 1,24) od nastanka raka dojke u žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive. Povećan rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prekida korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile kombiniranu oralnu kontracepciju je malen u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Ta ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Opaženo povećanje rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka kombinirane oralne kontracepcije ili kombinaciji 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 su slučajevima u žena koje su koristile kombiniranu oralnu kontracepciju opisani benigni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori doveli do životno opasnog intraabdominalnog krvarenja. Tumor jetre mora se uključiti u diferencijalnu dijagnozu u slučaju pojave jake boli u gornjem dijelu trbuha, povećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju kombiniranu oralnu kontracepciju.

Uz primjenu većih doza kombiniranih oralnih kontraceptiva (50 µg etinilestradiola) smanjen je rizik od raka endometrija i jajnika. Može li se to primijeniti i na niže doze kombiniranih oralnih kontraceptiva tek se mora potvrditi.

- Ostala stanja

Progestagenska komponenta lijeka Adrienne antagonist je aldosterona i ima svojstvo da štedi kalij. U većini slučajeva ne treba očekivati povećanje razine kalija. Ipak, u jednom su se kliničkom ispitivanju razine kalija u serumu blago, premda ne značajno, povisile tijekom uzimanja drospirenona u nekih bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su istodobno uzimale lijekove koji štede kalij. Stoga se preporučuje provjeriti razinu serumskog kalija tijekom prvog ciklusa kontracepcije u žena sa znakovima bubrežnog zatajivanja i serumskim vrijednostima kalija prije kontracepcije pri gornjoj granici normale, te osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij. Vidjeti također dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili koje u obiteljskoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju mogu imati povišen rizik od nastanka pankreatitisa za vrijeme korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Premda je u mnogih žena koje uzimaju kombiniranu oralnu kontracepciju zabilježeno blago povišenje krvnog tlaka, klinički značajna povišenja tlaka su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima opravdano je odmah prekinuti uzimanje kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako je tijekom uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva u žena koja već ima hipertenziju stalno povišena vrijednost krvnog

tlaka ili ako značajno povišenje krvnog tlaka ne reagira primjereno na liječenje antihipertenzivima, uzimanje kombiniranih oralnih kontraceptiva mora se prekinuti. Uporaba kombinirane oralne kontracepcije, u slučaju da se smatra primjerenom, može se nastaviti ako se normalne vrijednosti tlaka mogu postići pomoću antihipertenzivne terapije.

Zabilježeno je da se sljedeća stanja javljaju ili pogoršavaju s trudnoćom ili uporabom kombinirane oralne kontracepcije, premda njihova povezanost s uporabom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije do kraja razjašnjena: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom; žučni kamenci; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko-uremički sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes i gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogenu mogu dovesti do indukcije ili egzacerbacije simptoma nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva sve dok se parametri jetrenih funkcija ne vrata na normalu. U slučaju povratka kolestatske žutice i/ili pruritusa povezanog s kolestazom koji su se prethodno javili tijekom trudnoće ili prethodnog uzimanja spolnih steroida, potrebno je prestati uzimati kombinirane oralne kontraceptive.

Premda kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da bi osobe sa šećernom bolešću koje koriste kombinirane oralne kontraceptive u niskim dozama ($s < 0.05$ mg etinilestradiola) trebale promijeniti terapijsku shemu. Međutim, žene sa šećernom bolešću se mora strogo nadzirati, osobito u početku uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Opisano je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

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.

Povremeno se može pojaviti i kloazma, osobito u žena koje su je imale tijekom trudnoće. Žene sklone razvoju kloazme moraju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Jedna ružičasta tableta lijeka Adrienne sadrži 44 mg laktoze, dok jedna bijela tableta sadrži 89,5 mg laktoze. Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Adrienne, 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 Adrienne 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 uzimanja bilo kojih kombiniranih oralnih kontraceptiva može nastupiti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci uzimanja. Stoga procjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla samo nakon razdoblja prilagodbe u trajanju od oko tri ciklusa.

Ako nepravilna krvarenja uporno traju ili nastupe nakon prethodno pravilnih ciklusa, onda se moraju uzeti u obzir nehormonalni uzroci. Indicirane su prikladne dijagnostičke mjere, koje mogu uključivati i kiretažu, kako bi se isključila maligna bolest ili trudnoća.

Prijelomno krvarenje tijekom faze placeba ne mora nastupiti u svih žena. Ako su se kombinirani oralni kontraceptivi uzimali u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako se kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimali u skladu s uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako je to krvarenje izostalo dva puta uzastopno, mora se isključiti trudnoća prije nego što se nastavi s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Moraju se provjeriti informacije o propisivanja lijekova koji će se uzimati istodobno, kako bi se identificirale moguće interakcije.

- Učinci drugih lijekova na Adrienne

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 valja nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

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

Sljedeće interakcije su opisane 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 efavirenc te moguće također felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramam 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, u žena koje se liječe inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze valja koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

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

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Konkomitantna 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 Adrienne na druge lijekove

KOK-i mogu utjecati na metabolizam određenih drugih djelatnih tvari. U skladu s time, može doći do povećanja (npr. ciklosporin) ili smanjenja (npr. lamotrigin) njihovih koncentracija u plazmi i tkivima.

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija u žena koje su se dobrovoljno uključile u ispitivanja i koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao supstrat biljeg, 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 sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u

bolesnica 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 Adrienne moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Adrienne se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

U bolesnica koje nemaju bubrežnu insuficijenciju, istodobno uzimanje drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije značajno utjecalo na koncentraciju kalija u serumu. Međutim, istodobna uporaba lijeka Adrienne s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije se ispitivala. U tim slučajevima mora se odrediti koncentracija kalija u serumu tijekom prvog ciklusa liječenja. Vidjeti također dio 4.4.

- Ostali oblici interakcija

Laboratorijsko ispitivanje

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijsko određivanje parametara funkcije jetre, štitne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i bubrega; razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji vežu kortikosteroide; udjela lipida/lipoproteina; parametara metabolizma ugljikohidrata i parametara koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar raspona normalnih laboratorijskih vrijednosti. Drospirenon povećava aktivnost renina u plazmi i razinu aldosterona u plazmi induciranu njegovim blagim antimineralokortikoidnim djelovanjem.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Adrienne nije indicirana tijekom trudnoće.

Ako tijekom korištenja lijeka Adrienne dođe do trudnoće, uzimanje tog preparata mora se odmah prekinuti. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila niti povećan rizik od urođenih anomalija u djece čije su majke uzimale kombiniranu oralnu kontracepciju prije trudnoće, niti teratogene učinke kad se kombinirana oralna kontracepcija nehوتيčno uzimala tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3). Na temelju podataka prikupljenih u tim ispitivanjima, ne mogu se isključiti neželjeni učinci izazvani hormonskim djelovanjem djelatnih tvari. Međutim, na temelju općeg iskustva s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva tijekom trudnoće, nema dokaza da kombinirana oralna kontracepcija izaziva stvarne nuspojave u ljudi.

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka Adrienne tijekom trudnoće na temelju kojih bi se moglo zaključiti da Adrienne ima negativne učinke na trudnoću, zdravlje fetusa ili zdravlje novorođenčeta. Do sada nema dostupnih relevantnih epidemioloških podataka.

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

Dojenje

Kombinirana oralna kontracepcija može utjecati na dojenje, jer može smanjiti količinu mlijeka i promijeniti mu sastav. Stoga se uporaba kombinirane oralne kontracepcije općenito ne preporučuje dok dijete u potpunosti ne prekine s dojenjem. Tijekom uporabe kombinirane oralne kontracepcije, male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko. Te količine mogu utjecati na dijete.

Plodnost

Adrienne 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 djelovanja lijeka Adrienne 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 lijeka Adrienne 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 uporabom lijeka Adrienne kao oralnog kontraceptiva ili terapije umjereno teških akni vulgaris prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i terminologiji MedDRA-e

Klasifikacija organskih sustava	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaj krvi i limfnog sustava			Anemija Trombocitemija	
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijske reakcije	Preosjetljivost Egzacerbacija simptoma nasljednog ili 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			Konjuktivitis Suhoća oka Poremećaji oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Krvožilni poremećaji		Migrena Varikoziteti vena Hipertenzija	Flebitis Krvožilni poremećaji Epistaksa Sinkopa Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Bol u trbuhu 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 i potkožnog tkiva		Akne Pruritus Osip Urtikarija	Kloazma Ekcem Alopecija Akneiformni dermatitis Suha koža Nodozni eritem Hipertrihoza Kožni poremećaj Strije Kontaktni dermatitis Fotosenzitivni dermatitis Kožni čvorići	Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava		Bol u leđima Bol u udovima Mišićni grčevi		

vezivnog tkiva				
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 Hipermenoreja 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.

U žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive opisane su sljedeće ozbiljne nuspojave, o kojima se raspravlja u dijelu 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

- venski tromboembolijski poremećaji;
- arterijski tromboembolijski poremećaji;
- hipertenzija;
- tumori jetre;
- nastanak ili pogoršanje stanja za koja se ne može sa sigurnošću potvrditi da su povezana s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski lupus eritematosus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitičko-uremički sindrom, kolestatska žutica;
- kloazma;
- akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije, zbog kojih može biti potrebno prekinuti korištenje kombiniranog oralnog kontraceptiva sve dok se biljezi jetrene funkcije ne normaliziraju;

- egzogeni estrogenu mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Učestalost dijagnoze raka dojke vrlo je blago povišena u korisnica kombinirane oralne kontracepcije. S obzirom na to 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 veza s korištenjem kombiniranog oralnog kontraceptiva. 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 prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s predoziranjem s lijekom Adrienne. Na temelju općeg iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji mogu nastupiti u slučaju predoziranja tabletama koje sadrže djelatnu tvar 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 liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: progestageni i estrogenu, 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 bolesnice): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 1,30)
Kontracepcijski učinak lijeka Adrienne 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.

Adrienne 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 lijeka Adrienne 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-dihidro-drospirenon-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, CL_{cr}, 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 (CL_{cr} 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 ispitanica s umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na oralni klirens u žena s normalnom funkcijom jetre. Opaženo sniženje klirensa drospirenona u ispitanica 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 bioraspoloživost 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 mokraćne i žuči u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi oko jedan 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 Adrienne učinci na spolnu diferencijaciju opaženi su u fetusa štakora, ali ne i majmuna.

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

Filmom obložene tablete s djelatnim tvarima (ružičaste):

Placebo filmom obložene tablete (bije):

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
povidon K-30
karmelozanatrij, umrežena
polisorbata 80

laktoza, bezvodna
povidon K-30
magnezijev stearat

Film – ovojnica tablete:

Opadry II ružičasti
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
željezov oksid žuti (E172)
željezov oksid crveni (E172)
željezov oksid crni (E172)

Opadry II bijeli
poli(vinilni alkohol), djelomično
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni ili lagano neproziran PVC/PVDC/aluminijski blister. Svaki blister sadrži 24 ružičaste filmom obložene tablete s djelatnim tvarima i 4 bijele placebo filmom obložene tablete.

Veličina pakiranja: 3x28 tableta u blisteru, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-444853096

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06.02.2017./14.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. veljače 2023.