

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Cricea

3 mg/0,02 mg

film tablete

drospirenon/etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta ružičaste boje (aktivna tableta) sadrži 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza.

Jedna film tableta sadrži 44 mg laktoze, monohidrata.

Jedna placebo film tableta bijele boje (neaktivna tableta) ne sadrži aktivne supstance.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza.

Jedna film tableta sadrži 89,5 mg laktoze, bezvodne.

Za spisak svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tableta sa aktivnim supstancama je okrugla, ravna film tableta ružičaste boje.

Neaktivna (placebo) tableta je okrugla, ravna film tableta bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju lijeka Cricea potrebno je posebno uzeti u obzir postojeće individualne faktore rizika kod žena, posebno one faktore rizika vezane za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku za VTE ovog lijeka u odnosu sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (pogledati dijelove 4.3. i 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako se uzima lijek Cricea

Lijek mora da se uzima svakog dana, otprilike u isto vrijeme, sa malo tečnosti, ako je neophodno, redom označenim na blisteru pakovanja. Tablete se uzimaju bez prekida. Jedna tableta dnevno treba da se uzima tokom 28 dana. Svako naredno pakovanje počinje se sljedeći dan nakon uzimanja posljednje tablete iz prethodnog pakovanja. Obustavno krvarenje obično počinje dva do tri dana po uzimanju posljednje tablete koja ne sadrži aktivne supstance (posljednji red), a ne mora da se završi prije nego što se počne sa narednim pakovanjem.

**Odobreno
ALMBIH
18.9.2024.**

Kako se počinje sa uzimanjem lijeka Cricea

- *Bez prethodne upotrebe hormonskih kontraceptiva (prethodnog mjeseca)*

Uzimanje tableta mora da počne prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja).

- *Prelazak sa drugog kombinovanog hormonskog kontraceptiva (kombinovane tablete za kontracepciju [KOK], vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)*

Poželjno je da korisnica počne da uzima lijek Cricea dan nakon uzimanja posljednje tablete koja sadrži aktivne supstance prethodnog KOK-a, ali najkasnije dan nakon uobičajenog perioda bez tableta ili intervala u kome je uzimala tablete koje ne sadrže aktivne supstance svog prethodnog KOK-a. U slučaju da je koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, korisnica treba da počne da uzima Cricea tablete na dan kada treba da se ukloni, ali najkasnije kada treba da se postavi naredni.

- *Prelazak sa metode u kojoj se koristi samo progestagen (tableta samo sa progestagenom, injekcije, implant) ili sa intrauterinog sistema (IUS) koji oslobađa progestagen.*

Korisnica može da pređe bilo kog dana sa tablete koja sadrži samo progestagen (sa implanta ili IUS-a na dan kada treba da se ukloni, a kada se primaju injekcije, na dan kada je na redu sljedeća injekcija), ali se u svim ovim slučajevima savjetuje da se tokom prvih sedam dana uzimanja tableta koristi i dodatna lokalna, mehanička metoda kontracepcije.

- *Nakon abortusa koji je obavljen u prvom trimestru*

Korisnica može da počne odmah. Kada to čini, ne mora da koristi druge metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili abortusa u drugom trimestru*

Korisnicama treba savjetovati da počnu 21. ili 28. dan nakon porođaja ili abortusa u drugom trimestru. Kada kasnije počnu sa terapijom, treba im savjetovati da tokom prvih sedam dana uzimanja tableta koriste i dodatne lokalne, mehaničke metode kontracepcije. Međutim, ako je do odnosa već došlo, treba isključiti postojanje trudnoće prije nego što se počne sa upotrebom KOK-a, ili treba sačekati sljedeću menstruaciju.

Za primjenu lijeka kod korisnica koje doje, pogledati dio 4.6.

Kako postupati ako se neka tableta propusti

Propuštene tablete koje ne sadrže aktivne supstance (iz četvrtog reda) mogu da se zanemare. Ipak, trebalo bi ih baciti da bi se izbjeglo nenamjerno produženje faze placebo tabletama. Sljedeći savjet se odnosi samo na propuštene aktivne tablete (tablete sa aktivnom supstancom):

Ako korisnica kasni sa uzimanjem tablete **manje od 24 sata**, kontraceptivna zaštita nije smanjena.

Korisnica treba da uzme tabletu odmah čim se sjeti i da nastavi sa uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme.

Ako kasni sa uzimanjem bilo koje tablete **više od 24 sata**, kontraceptivna zaštita može biti smanjena. U slučaju kada se propusti uzimanje tablete, potrebno je poštovati sljedeća dva osnovna pravila:

1. Preporučeni interval uzimanja tablete bez hormona je 4 dana; uzimanje tableta se nikada ne smije prekidati duže od sedam dana.
2. Potrebno je uzimati tablete sedam uzastopnih dana, bez prekida, da se postigne odgovarajuća supresija hipotalamo-hipofizno-ovarijalne ose.

Prema tome, u svakodnevnoj praksi može se dati sljedeći savjet:

- Period od prvog do sedmog dana

Korisnica treba da uzme posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da treba istovremeno da uzme dvije tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u uobičajeno vrijeme. Pored toga, u narednih sedam dana treba da koristi neku dodatnu lokalnu, mehaničku metodu kontracepcije, kao što je kondom. Ako je do odnosa došlo u prethodnih sedam dana, postoji mogućnost da je došlo do trudnoće. Što je veći broj tableta propušten, i što su one bliže fazi u kojoj se uzimaju tablete koje ne sadrže aktivne supstance, veći je rizik od trudnoće.

- Period od osam do 14 dana

Korisnica treba da uzme posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da istovremeno treba da uzme dvije tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uslovom da je uzimala redovno tablete tokom sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe da se koriste dodatne kontraceptivne metode. Međutim, ako to nije slučaj, ili ako je propustila više od jedne tablete, treba joj savjetovati da u narednih sedam dana koristi dodatne mjere zaštite od trudnoće.

- Period od 15 do 24 dana

Rizik od smanjene pouzdanosti je veliki zbog toga što slijedi faza tokom koje se uzimaju tablete koje ne sadrže aktivne supstance. Međutim, ako se podesi režim uzimanja tableta, i dalje se može spriječiti smanjena zaštita od trudnoće. Ako se postupa u skladu sa jednom od dvije navedene mogućnosti, nema potrebe za korištenjem dodatnih mjera zaštite od trudnoće, pod uslovom da je tokom sedam dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti korisnica sve tablete uzimala redovno. Ako to nije slučaj, korisnici treba savjetovati da se opredijeli za prvu od dvije navedene mogućnosti, i uz nju u narednih sedam dana koristi i dodatne mjere zaštite od trudnoće.

1. Korisnica treba da uzme posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da istovremeno treba da uzme dvije tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u uobičajeno vreme, dok ne potroši sve tablete sa aktivnim supstancama. Uzimanje četiri tablete koje ne sadrže aktivne supstance treba da preskoči. Mora odmah da počne sa uzimanjem novog pakovanja, ne smije doći do perioda bez tablete. Malo je vjerovatno da će korisnica imati obustavno krvarenje dok ne potroši sve tablete sa aktivnim supstancama iz drugog pakovanja, ali može da se pojavi tačkasto ili probojno krvarenje tokom dana kada uzima tablete.

2. Korisnici može da se savjetuje i da prestane da uzima tablete sa aktivnom supstancom iz tekućeg pakovanja. U tom slučaju, treba najduže tokom četiri dana da uzima tablete koje ne sadrže aktivne supstance iz posljednjeg reda, uključujući i dane kada je zaboravila da uzme tablete, i onda nastavlja sa novim pakovanjem.

Ako korisnica propusti tabletu, i ne dođe do obustavnog krvarenja u periodu kada uzima tablete koje ne sadrže aktivne supstance, trebalo bi razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju gastrointestinalnih poremećaja

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanje ili proliv) moguća je nepotpuna apsorpcija tablete, tako da treba koristiti dodatne metode kontracepcije.

Ako dođe do povraćanja u roku od tri do četiri sata nakon uzimanja tablete koja sadrži aktivne supstance, nova (zamjenska) tableta treba da se uzme što je prije moguće. Nova tableta treba da se uzme u roku od 24 sata od uobičajenog vremena za uzimanje tableta, ako je moguće. Ukoliko je prošlo više od 24 sata, primjenjuje se savjet kao da je tableta propuštena, kako je opisano u dijelu "Kako postupati ako se neka tableta propusti". Ako korisnica ne želi da promijeni normalni režim uzimanja tableta, mora da uzme dodatnu tabletu (ili više njih) koje su joj potrebne, ali iz drugog blister pakovanja.

Kako da se odgodi obustavno krvarenje

Da bi odgodila menstrualni ciklus, korisnica treba da nastavi da uzima novo pakovanje lijeka Cricea, bez uzimanja tableta koje ne sadrže aktivne supstance iz njenog tekućeg pakovanja. Ovo odgađanje može da se produži koliko god to korisnica želi, dok se ne potroše sve tablete sa aktivnim supstancama iz drugog

pakovanja. Tokom ovog perioda odlaganja, može doći do tačkastog ili probojnog krvarenja. Redovno uzimanje Cricea film-tableta nastavlja se poslije perioda uzimanja tableta koje ne sadrže aktivne supstance.

Da bi pomjerila svoje redovno krvarenje na drugi dan u sedmici, umjesto onoga koji je do tada bio uobičajen, korisnici se savjetuje da skрати narednu fazu uzimanja tableta koje ne sadrže aktivne supstance (bijele boje) za onoliko dana koliko želi. Što je kraći ovaj interval, veći je rizik da se obustavno krvarenje neće pojaviti, i da će tokom uzimanja drugog pakovanja imati samo probojno ili tačkasto krvarenje (isto kao kada odlaže menstruaciju).

Dodatne informacija o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Lijek Cricea je indikovano samo nakon menarhe.

Starije pacijentkinje

Lijek Cricea nije indikovano nakon menopauze

Pacijentice sa oštećenjem funkcije jetre

Lijek Cricea je kontraindikovano kod žena s teškom bolesti jetre. Vidjeti takođe dijelove 4.3 i 5.2.

Pacijentice sa oštećenjem funkcije bubrega

Lijek Cricea je kontraindikovano kod žena sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. Vidjeti takođe dijelove 4.3 i 5.2.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se koristiti u prisustvu nijednog od stanja navedenih u nastavku. Ako se neko stanje pojavi prvi put tokom upotrebe KHK-a, treba odmah da se prestane sa upotrebom ovog lijeka.

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE):
 - venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. duboka venska tromboza ili plućna embolija),
 - poznata nasljedna ili stečena predispozicija za VTE, kao što su rezistencija na aktivni protein C, APC rezistentnost (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S,
 - velike hirurške intervencije sa produženom imobilizacijom (pogledati dio 4.4),
 - visoki rizik od VTE usljed prisustva više faktora rizika (pogledati dio 4.4).
- Prisutna arterijska tromboembolija ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - arterijska tromboembolija koja je prisutna ili u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris),
 - cerebrovaskularna oboljenja – prisutni moždani udar, anamnestički podaci o moždanom udaru ili prodromalnom stanju (npr. tranzitorni ishemijski napad – TIA),
 - poznata nasljedna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipidna antitela, lupusni antikoagulansi),
 - anamnestički podaci o migreni sa fokalnim neurološkim simptomima,

- visok rizik od arterijske tromboembolije usljed više faktora rizika (pogledati dio 4.4) ili prisustva jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima,
 - teška hipertenzija,
 - teška dislipoproteinemija.
- Prisustvo teškog oboljenja jetre ili teško oboljenje jetre u anamnezi sve dok se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu.
- Teška bubrežna insuficijencija ili akutna bubrežna insuficijencija.
- Prisustvo ili anamnestički podaci o tumorima jetre (benigni ili maligni).
- Poznato postojanje ili sumnja na postojanje maligniteta zavisnih od polnih hormona (npr. genitalnih organa ili dojki).
- Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje.
- Istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže ombitavir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir i lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (pogledati dio i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Ako je prisutno bilo koje od stanja/faktora rizika koji su navedeni u nastavku, potrebno je prodiskutovati o tome da li je kombinacija drospirenon/etinilestradiol odgovarajuća za pacijentkinju.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave bilo kog od ovih faktora rizika, pacijentkinja treba da se obrati svom ljekaru, koji treba da odluči da li ona treba da prestane da uzima lijek Cricea.

Kada se sumnja ili je potvrđen VTE ili ATE, upotrebu kombinovane hormonske kontraceptivne terapije treba obustaviti. Kada se počinje sa antikoagulantnom terapijom, treba početi sa adekvatnom alternativnom kontracepcijom zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

- **Poremećaji cirkulacije**

Rizik od VTE

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva povećava rizik od VTE u poređenju sa tim kada se lijek ne uzima. Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su sa najmanjim rizikom od VTE. Ostali lijekovi kao što je lijek Cricea imaju do dva puta veći rizik.

Odluku o primjeni bilo kog lijeka osim onih sa najmanjim rizikom od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa pacijentkinjom, da bi bili sigurni da ona razumije rizik od VTE pri primjeni lijeka Cricea, kako njeni postojeći faktori rizika utiču na ovaj rizik i da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primjene lijeka.

Takođe, postoje neki dokazi da je rizik veći kada se sa primjenom KHK ponovo počne nakon pauze u primjeni od četiri sedmice ili više.

Kod približno dvije od 10.000 žena koje ne koriste KHK i koje nisu trudne razvije se VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, rizik može biti mnogo veći kod svake žene ponaosob, u zavisnosti od drugih postojećih faktora rizika (pogledati u nastavku).

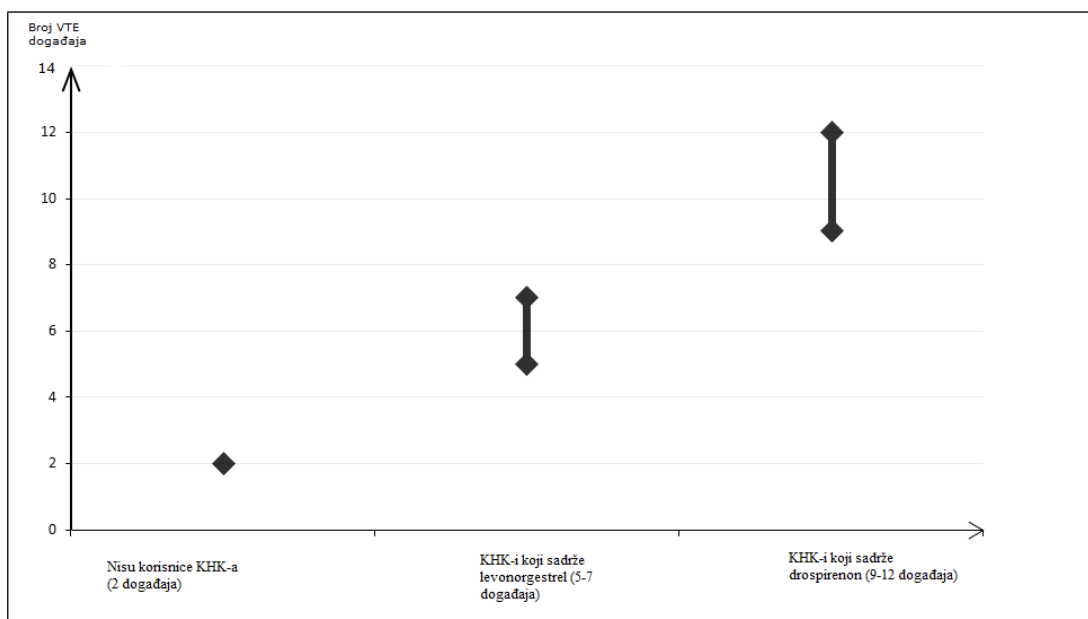
Procijenjeno¹ je da će od 10.000 žena koje koriste KHK koji sadrži drospirenon, između devet i 12 žena razviti VTE tokom prve godine; ovo se može porediti sa oko 6² žena koje koriste KHK koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj VTE godišnje je manji nego broj očekivanih trudnoća ili u postpartalnom periodu. VTE može imati smrtni ishod u 1% do 2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10.000 žena za godinu dana

¹ Ove incidencije su procijenjene na osnovu ukupnih podataka iz epidemioloških studija, koristeći relativne rizike za različite proizvode u poređenju sa KHK koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja tačka opsega od pet do sedam žena na 10.000 žena, na osnovu relativnog rizika za KHK koji sadrže levonorgestrel prema njihovom neuzimanju, koji iznosi oko 2,3 do 3,6.



Kod osoba koje koriste KHK, veoma rijetko je prijavljeno da se tromboza javlja u nekim drugim krvnim sudovima, npr. hepatičnim, mezenteričnim, renalnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za VTE

Rizik od VTE komplikacija kod osoba koje koriste KHK može biti značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako postoji više faktora rizika (pogledati tabelu).

Lijek Cricea je kontraindikovano ako žena ima više faktora rizika koji je stavljaju pod visoki rizik za vensku trombozu (pogledati dio 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je porast rizika veći nego zbir individualnih faktora – u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od VTE. Ako je odnos koristi i rizika negativan, KHK ne treba propisivati (pogledati dio 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Komentar
Gojaznost (indeks tjelesne mase – BMI veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa porastom BMI. Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i ostali faktori rizika.
Produžena imobilizacija, velike hirurške intervencije, hirurške intervencije nogu ili karlice, neurohirurgija ili velika trauma. Napomena: privremena imobilizacija, uključujući putovanje avionom duže od četiri sata može takođe biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika.	U ovim situacijama savjetuje se prekid primjene pilula (u slučaju elektivnih hirurških intervencija, najmanje četiri sedmice prije hirurške intervencije), kao i dvije sedmice nakon potpune remobilizacije. Potrebno je koristiti druge metode kontracepcije u cilju sprečavanja neželjene trudnoće. Treba razmotriti primjenu antitrombotičke terapije u slučaju da primjena lijeka Cricea nije prekinuta unaprijed.
Pozitivna porodična anamneza (VTE bilo kada kod braće/sestara ili roditelja posebno u relativno mlađoj životnoj dobi, npr. prije 50 godine života).	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu treba poslati kod specijaliste radi savjetovanja prije donošenja odluke o primjeni bilo kog KHK-a.
Druga medicinska stanja udružena sa VTE.	Karcinom, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, hronično inflamatorno oboljenje debelog crijeva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih ćelija.
Starija životna dob	Posebno kod osoba koje imaju više od 35 godina.

Nema konsenzusa o pitanju eventualne uloge varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Povećan rizik od tromboembolije u trudnoći i posebno tokom šest sedmica puerperijuma mora se uzeti u obzir (za informacije o „Trudnoći i dojenju” pogledati dio 4.6).

Simptomi VTE (tromboza dubokih vena i plućna embolija)

U slučaju pojave VTE simptoma pacijentkinju treba savjetovati da zatraži hitnu medicinsku pomoć i obavijesti ljekara da uzima KHK.

Simptomi tromboze dubokih vena mogu biti:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili duž vene u nozi,
- bol ili osjetljivost noge, koji se mogu javljati samo tokom stajanja ili hodanja,
- povećana toplota zahvaćene noge;
- crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi embolije pluća mogu biti:

- iznenadna pojava neobjašnjivog nedostatka vazduha ili ubrzano disanje,
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa hemoptizijom,
- oštar bol u grudima,
- izražena ošamućenost ili vrtoglavica,
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak vazduha, kašalj) nisu specifični i mogu biti pogrešno protumačeni, a da u stvari predstavljaju simptome češćih ili manje ozbiljnih oboljenja (npr. infekcije respiratornog trakta).

Ostali znaci okluzije krvnog suda mogu biti: iznenadni bol, oticanje ili plavičasta prebojenost ekstremiteta. Ukoliko dođe do okluzije u oku, simptomi se mogu kretati od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad se gubitak vida može javiti skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije su dovele u vezu primjenu KHK-a sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski napad, moždani udar). ATE događaji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje koriste KHK je povećan kod korisnica sa faktorima rizika (pogledati tabelu).

Lijek Cricea je kontraindikovano kod žena koje imaju jedan ozbiljan ili višestruke faktore rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (pogledati dio 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je porast rizika veći od zbira individualnih faktora – u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ako je odnos koristi i rizika negativan KHK ne treba propisivati (pogledati dio 4.3).

Tabela: faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Komentar
Starija životna dob	Posebno kod žena koje imaju više od 35 godina.
Pušenje	Žene treba savjetovati da ne puše ako žele da uzimaju KHK. Žene koje imaju više od 35 godina, a koje nastavljaju da puše treba strogo posavjetovati da primjenjuju druge kontraceptivne mjere.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks tjelesne mase – BMI veći od	Rizik se značajno povećava sa porastom BMI.

30 kg/m ²)	Posebno treba razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.
Pozitivna porodična anamneza (ATE bilo kada kod braće/sestara ili roditelja, posebno u relativno mlađoj životnoj dobi, npr. prije 50 godine života)	Ako se sumnja na nasljednu predispoziciju, pacijentkinju treba poslati kod specijaliste radi savjetovanja o donošenju odluke o primjeni bilo kog KHK-a.
Migrena	Povećanje učestalosti ili težina migrene tokom primjene KHK-a (što mogu biti prodromalni simptomi za cerebrovaskularni događaj) mogu biti razlog da se odmah prekine sa primjenom KHK-a.
Ostala medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

Korisnice je potrebno savjetovati da u slučaju pojave simptoma zatraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste ljekara da uzima KHK.

Simptomi cerebrovaskularnih događaja mogu biti:

- iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruku ili nogu, naročito sa jedne strane tijela,
- iznenadni problemi sa hodom, vrtoglavica, gubitak ravnoteže ili koordinacije,
- iznenadna konfuzija, otežan govor ili razumijevanje,
- iznenadni problemi sa vidom na jedno ili oba oka,
- iznenadne, jake ili produžene glavobolje nepoznatog uzroka,
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa epileptičnim napadom ili bez epileptičnog napada.

Privremeni simptomi ukazuju na tranzitorni ishemijski napad (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu biti:

- bol, nelagodnost, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti,
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku ili želudac,
- osjećaj punoće, poremećaja varenja ili osjećaj davljenja,
- preznojavanje, mučnina, povraćanje ili vrtoglavica,
- ekstremna slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha,
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

• Tumori

Povećan rizik od karcinoma grlića materice kod žena koje su dugo koristile KOK (> 5 godina) zabilježen je u nekim epidemiološkim studijama, ali i dalje ostaje nejasno do kog stepena se ova saznanja mogu objasniti seksualnim ponašanjem ili drugim faktorima kao što je humani papiloma virus (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološke studije utvrdila je da postoji neznatno povišeni relativni rizik (RR = 1,24) da se karcinom dojke dijagnostikuje kod žene koja trenutno uzima KOK. Ovaj povećan rizik polako nestaje tokom deset godina po prestanku uzimanja KOK-a. Budući da je karcinom dojke rijetka pojava kod žena mlađih od 40 godina, ovaj veći broj dijagnostikovanih slučajeva karcinoma dojke kod žena koje trenutno uzimaju ili su donedavno uzimale KOK je mali u odnosu na sveukupni rizik od karcinoma dojke. Ove studije nisu dale dokaz o uzročnoj vezi. Zabilježeni model povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze karcinoma dojke kod žena koje koriste KOK, biološkog dejstva KOK-a ili kombinacije oba. Karcinom dojke dijagnostikovao kod žena koje su bilo kada bile korisnice KOK-a bio je u manje uznapredovaloj fazi nego karcinom kod žena koje nikada nisu koristile KOK.

U rijetkim slučajevima kod žena koje su koristile KOK zabilježena je pojava benignih tumora jetre, i još rjeđe malignih tumora jetre. U izolovanim slučajevima ti tumori su doveli do intraabdominalnih krvarenja koja su bila opasna po život. U slučaju javljanja jakog bola u gornjem abdomenu, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja, trebalo bi posumnjati i diferencijalnom dijagnozom utvrditi da li postoji tumor jetre kod žena koje uzimaju KOK.

Kod uzimanja KOK-a koji sadrže veće doze (50 mikrograma etinilestradiola), rizik od endometrijalnog i ovarijalnog karcinoma je smanjen. I dalje treba da se potvrdi da li se ovo odnosi na KOK koji sadrži manje doze etinilestradiola.

- **Ostala stanja**

Progestinska komponenta u lijeku Cricea je antagonist aldosterona sa osobinom da štedi kalijum. U većini slučajeva ne očekuje se povećanje koncentracije kalijuma. Međutim, u kliničkoj studiji kod nekih pacijentkinja sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i istovremenim korištenjem lijekova koji štede kalijum koncentracije serumskog kalijuma su bile blago, ali neznajčajno, povećane tokom uzimanja drospirenona. Stoga se preporučuje provjera koncentracije kalijuma u serumu tokom prvog ciklusa terapije kod pacijentkinja koje imaju insuficijenciju bubrega i kod kojih je koncentracija kalijuma u serumu prije terapije u gornjoj referentnoj granici, a posebno tokom istovremene upotrebe lijekova koji štede kalijum. Pogledati dio 4.5.

Žene sa hipertrigliceridemijom ili porodičnom anamnezom ovog poremećaja, mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa kada uzimaju KOK.

Mada je zabilježen mali porast krvnog pritiska kod velikog broja žena koje koriste KOK, klinički značajna povećanja su rijetka. Samo u ovim rijetkim slučajevima je opravdan trenutni prekid primjene KOK-a. Ako tokom primjene KOK-a kod pacijentkinja sa već postojećom hipertenzijom, konstantno povišenim vrijednostima krvnog pritiska ili značajnim povećanjem krvnog pritiska ne reaguju adekvatno na antihipertenzivnu terapiju, mora se obustaviti primjena KOK-a. Ukoliko je to potrebno, KOK se može ponovo uvesti ako se normotenzivne vrijednosti postignu primjenom antihipertenzivne terapije.

Prijavljena su sljedeća stanja koja se javljaju ili se pogoršavaju i tokom trudnoće, i tokom upotrebe KOK-a, ali nema definitivnih dokaza o uzročnoj povezanosti sa upotrebom KOK-a: žutica i/ili pruritus vezan zaolestazu, stvaranje kamena u žuči, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremijski sindrom, Sidenhamova horeja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Egzogeni estrogini mogu da izazovu ili pogoršaju simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu da zahtijevaju obustavu upotrebe KOK-a dok se markeri funkcije jetre ne vrata na normalu. Recidiv holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog saolestazom koji su se prethodno javili tokom trudnoće ili prethodne upotrebe polnih steroida zahtijevaju obustavu KOK-a. Iako KOK može da ima dejstvo na perifernu insulinsku rezistenciju i toleranciju na glukozu, nema dokaza o potrebi za promjenom terapijskog režima kod žena sa dijabetesom koje koriste niskodozni KOK (sa sadržajem < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, stanje korisnica koje su oboljele od dijabetesa treba pažljivo pratiti dok uzimaju KOK, posebno na početku njihove upotrebe.

Pogoršanje epilepsije, Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa zabilježeni su tokom korištenja KOK-a. Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznata neželjena dejstva primjene hormonskih kontraceptiva (pogledati 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 ljekaru.

Povremeno može doći do hloazme, naročito kod žena sa anamnestičkim podatkom o hloasmi u trudnoći. Žene koje su sklone hloazmi trebalo bi da izbjegavaju sunčevo ili ultravioletno zračenje tokom uzimanja KOK-a.

Medicinski pregled/konsultacije

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Cricea, trebalo bi uzeti kompletnu anamnezu (uključujući i porodičnu anamnezu) i isključiti postojanje trudnoće. Trebalo bi izmjeriti krvni pritisak i izvršiti fizikalni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (pogledati dio 4.3) i upozorenja (pogledati dio 4.4). Veoma je važno skrenuti pažnju ženi na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik od primjene

lijeka Cricea u poređenju sa ostalim KHK, simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i šta treba da radi u slučaju da sumnja na pojavu tromboze.

Pacijentkinju bi takođe trebalo uputiti da pažljivo pročita uputstvo za pacijente i da se pridržava datih savjeta. Učestalost i priroda pregleda trebalo bi da se zasnivaju na ustanovljenim vodičima prakse i da se prilagode svakoj ženi ponaosob.

Korisnicama treba objasniti da oralni kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (SIDA) i drugih polno prenosivih bolesti.

Smanjena efikasnost

Efikasnost KOK-a može biti smanjena, npr. u slučaju propuštene aktivne tablete (pogledati dio 4.2), gastrointestinalnih poremećaja (pogledati dio 4.2) ili istovremenog uzimanja drugih lijekova (pogledati dio 4.5).

Smanjena kontrola ciklusa

Kod primjene KOK-a, može doći do iregularnog krvarenja (tačkasto ili probojno), posebno tokom prvih mjeseci upotrebe. Prema tome, procjena svakog iregularnog krvarenja ima smisla tek poslije perioda prilagođavanja od otprilike tri ciklusa.

Ako nepravilna krvarenja nastave da se javljaju ili počnu da se pojavljuju poslije prethodno redovnih ciklusa, onda treba uzeti u obzir mogućnost postojanja nehormonskih razloga i preduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere, koje su predviđene u cilju isključivanja maligniteta ili trudnoće.

Ove mjere uključuju i kiretažu.

Kod nekih žena dešava se da ne dođe do obustavnog krvarenja tokom perioda kada se uzimaju tablete bez aktivne supstance. Ako je KOK uziman u skladu sa uputstvima opisanim u dijelu 4.2, malo je vjerovatno da je došlo do trudnoće. Međutim, ako KOK nije uziman u skladu sa uputstvima prije prvog izostajanja krvarenja ili ako izostanu dva krvarenja, trebalo bi isključiti mogućnost trudnoće prije nego što se nastavi sa primjenom KOK-a.

Lijek Cricea sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je razmotriti informacije o propisivanju lijekova koji se istovremeno primjenjuju kako bi se identifikovale potencijalne interakcije.

• Uticaj drugih lijekova na lijek Cricea

Interakcije između oralnih kontraceptiva i lijekova koji indukuju mikrozomalne enzime mogu dovesti do povećanog klirensa polnih hormona koje može izazvati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije.

Terapija

Indukcija enzima se može primjetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima se generalno vidi u roku od nekoliko sedmica. Nakon prestanka terapije lijekovima, indukcija enzima se može održati oko četiri sedmice.

Kratkoročna terapija

Žene na terapiji lijekovima koji indukuju enzime treba privremeno da koriste mehaničku ili drugu metodu kontracepcije pored primjene KOK-a. Mehanička metoda se mora koristiti sve vrijeme istovremene terapije lijekovima i 28 dana nakon njenog prekida. Ako terapija lijekom traje i nakon uzimanja posljednje aktivne tablete u blisteru KOK-a, placebo tablete moraju biti odbačene, i odmah treba početi novo pakovanje lijeka.

Dugotrajna terapija

Kod žena na dugotrajnoj terapiji aktivnim supstancama koje indukuju enzime jetre, preporučuje se još jedan pouzdan, nehormonski način kontracepcije.

Sljedeće interakcije su opisane u literaturi.

Supstance koje povećavaju klirens KOK-a (smanjena efikasnost KOK-a indukcijom enzima), npr.: barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin i HIV lijekovi, ritonavir, nevirapin i efavirenz, a moguće su i interakcije sa felbamatom, grizeofulvinom, okskarbazepinom, topiramatom i proizvodima koji sadrže kantaron (*hypericum perforatum*).

Supstance sa promjenljivim uticajem na klirens KOK-a:

Kada su istovremeno primijenjeni sa KOK-om, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ukupan efekat ovih promjena može biti klinički relevantan u nekim slučajevima.

Zbog toga prilikom propisivanja istovremene primjene HIV/HCV lijekova treba konsultovati preporuke o propisivanju kao i bilo koje druge srodne preporuke da bi se utvrdile potencijalne interakcije. U slučaju bilo kakve nedoumice, žene bi trebalo da koriste dodatnu mehaničku metodu kontracepcije kada su na terapiji inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Supstance koje smanjuju klirens KOK-a (inhibitori enzima):

Klinička relevantnost potencijalnih interakcija sa inhibitorima enzima ostaje nepoznata.

Istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora može povećati koncentracije estrogena ili progestina u plazmi ili obje supstance.

U studiji više doza sa kombinacijom drospirenona (3 mg/dan)/etinilestradiol (0,02 mg/dan), istovremena primjena sa jakim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom tokom deset dana dolazi do povećanja vrijednosti PIK-a (od 0 do 24 sata) drospirenona 2,7 puta i etinilestradiola 1,4 puta.

Etorikoksib u dozama od 60 mg/dan do 120 mg/dan dovodi do povećanja koncentracije etinilestradiola u plazmi 1,4 do 1,6 puta, kada se uzima istovremeno sa kombinovanim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- **Uticaj lijeka Cricea na druge lijekove**

KOK može uticati na metabolizam određenih drugih aktivnih supstanci.

Shodno tome, koncentracije u plazmi i tkivima se mogu ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na osnovu *in vivo* studija interakcija kod žena koje su se dobrovoljno uključile u studiju i koje su uzimale omeprazol, simvastatin ili midazolam kao markirane supstrate, malo je vjerovatno da će doći do klinički relevantne interakcije drospirenona u dozama od 3 mg sa citohrom R450 posredovanim metabolizmom drugih aktivnih supstanci.

Klinički podaci navode da etinilestradiol inhibira klirens CYP1A2 supstrata koji dovodi do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povećanja koncentracije supstrata u plazmi.

- **Farmakodinamske interakcije**

Tokom kliničkih ispitivanja u kojima su učestvovala pacijentkinje koje su liječene od infekcije virusom hepatitisa C, lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir sa ribavirinom ili bez njega, zabilježene su pet puta veće vrijednosti transaminaza (ALT) od gornje granice normalne vrijednosti (ULN) češće kod žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK). Povišenje vrijednosti ALT-a takođe je zabilježeno uz primjenu antivirotika za liječenje infekcije virusom hepatitisa C (HCV) koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (pogledati dio 4.3).

Zbog toga korisnice koje uzimaju lijek Cricea moraju preći na alternativni način kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode) prije nego što se počne sa terapijom ovim režimima liječenja.

Lijek Cricea se može ponovo propisivati nakon dvije sedmice od završetka terapije navedenim režimima liječenja.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2024.

Kod pacijentkinja koje nisu imale insuficijenciju bubrega, istovremena primjena drospirenona i ACE inhibitora ili NSAIL nije pokazala značajan uticaj na koncentraciju kalijuma u serumu. Međutim, istovremena upotreba lijeka Cricea sa antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalijum nije ispitivana. U ovom slučaju koncentracije kalijuma u serumu trebalo bi određivati tokom prvog ciklusa primjene. Pogledati takođe dio 4.4.

- **Ostale interakcije**

Laboratorijski testovi

Upotreba kontraceptivnih steroida može da utiče na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre funkcije jetre, tiroidne žlijezde, funkcije bubrega i nadbubrežnih žlijezda, vrijednosti proteina (nosača) u plazmi, npr. globulin koji vezuje kortikosteroide i lipidno-lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljenih hidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju u granicama normalnih laboratorijskih vrijednosti. Drospirenon dovodi do porasta aktivnosti renina u plazmi i aldosterona u plazmi, što je izazvano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Cricea nije indikovana tokom trudnoće.

Ukoliko dođe do trudnoće tokom uzimanja lijeka Cricea, dalju upotrebu treba odmah prekinuti. Velike epidemiološke studije nisu otkrile ni povećan rizik urođenih mana kod djece koju su rodile žene koje su prije trudnoće koristile KOK, niti teratogeni uticaj kada je KOK uziman nenamjerno tokom trudnoće.

Studije na životinjama pokazale su neželjena dejstva tokom trudnoće i dojenja (pogledati dio 5.3). Na osnovu ovih podataka dobijenih iz studija na životinjama, neželjena dejstva usljed hormonskog dejstva aktivnih supstanci ne mogu se isključiti. Međutim, opšte iskustvo sa KOK-om tokom trudnoće nije dalo dokaze o stvarnim neželjenim dejstvima na ljude.

Raspoloživi podaci koji se odnose na upotrebu lijeka Cricea tokom trudnoće su suviše ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci koji se odnose na negativno dejstvo lijeka na trudnoću, zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Još nema relevantnih epidemioloških podataka.

Prilikom ponovnog uvođenja lijeka Cricea potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od VTE tokom postpartalnog perioda (pogledati dijelove 4.2. i 4.4).

Dojenje

KOK može da utiče na laktaciju jer može da smanji količinu i promijeni sastav majčinog mlijeka. Prema tome, upotreba KOK-a se po pravilu ne preporučuje dok majka potpuno ne prestane da doji. Može se desiti da se male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita izlučuju u mlijeko tokom uzimanja KOK-a. Ove količine mogu da utiču na dijete.

Plodnost

Lijek Cricea je indikovao za prevenciju trudnoće. Za više informacija o ponovnom uspostavljanju nivoa plodnosti prije uzimanja lijeka, pogledati dio 5.1.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama. Kod korisnika koje uzimaju KOK-a nisu uočeni uticaji na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Za ozbiljna neželjena djelovanja kod pacijentkinja koje koriste KOK, pogledati takođe dio 4.4.

Sljedeća neželjena djelovanja su prijavljena tokom primjene kombinacije drospirenon/etinilestradiol: Tabela u nastavku sadrži neželjena djelovanja po MedDRA klasi sistema organa (MedDRA SOCs). Učestalost se zasniva na podacima iz kliničkih ispitivanja. Za opis određene reakcije i njenih sinonima i srodnih stanja korišten je najadekvatniji MedDRA termin.

Neželjene reakcije koje su povezane sa korištenjem kombinacije drospirenon/etinilestradiol za kontracepciju ili za liječenje umjerenih *acne vulgaris* prema MedDRA klasi organskih sistema i MedDRA terminima:

Klasa sistema organa (MedDRA)	Učestalost neželjenih reakcija			
	Česta ≥ 1/100 do < 1/10	Povremena ≥ 1/1.000 do < 1/100	Rijetka ≥ 10.000 do < 1/1.000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija, Trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			Alergijska reakcija	Preosjetljivost, Pogoršanje simptoma nasljednog i stečeni angioedem
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaji	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećani apetit, Anoreksija, Hiperkalijemija, Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna labilnost	Depresija, Nervoza, Pospanost	Anorgazmija Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica, Parestezija	Vertigo, Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis Suvo oko Poremećaj oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Vaskularni poremećaji		Migrena, Varikoziteti vena, Hipertenzija	Flebitis, Vaskularni poremećaj, Epistaksa, Sinkopa Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Bol u abdomenu, Povraćanje, Dispepsija,	Uvećanje abdomena, Gastrointestinalni poremećaj,	

Odobreno
ALMBIH
18.9.2024.

		Nadimanje, Gastritis, Dijareja	Osjećaj punoće u stomaku, Hiatus hernia, Oralna kandidijaza, Konstipacija, Suva usta	
Hepatobilijarni poremećaji			Bilijarni bol Holecistitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne Pruritus Ospa	Hloazma, Ekcem, Alopecija, Akneiformni dermatitis, Suva koža, Eritema nodosum Hipertrihoza, Kožni poremećaj Strije na koži, Kontaktni dermatitis, Fotosenzitivni dermatitis, Kožni noduli	Erythema multiforme
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima Bol u ekstremitetima Grčevi u mišićima		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol u grudima, Metroragija*, Amenoreja	Vaginalna kandidijaza, Bol u karlici, Uvećanje grudi, Fibrocistična dojka, Krvarenje iz uterusa/vagine*, Genitalni iscjedak, Valunzi, Vaginitis, Poremećaj menstruacije, Dismenoreja, Hipomenoreja, Menoragija, Suva vagina, Sumnjiv razmaz po Papanikolau, Smanjen libido	Dispareunija, Vulvovaginitis, Postkoitalno krvarenje, Obustavno krvarenje, Cista u dojci, Hiperplazija dojki, Neoplazma dojki, Cervikalni polip, Atrofija endometrijuma, Ovarijalna cista, Uvećanje uterusa	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, Pojačano znojenje, Edem (Generalizovan edem, Periferni edem,	Osjećaj slabosti	

		Edem lica)		
Pretrage		Povećanje tjelesne mase	Smanjenje tjelesne mase	

* nepravilno krvarenje obično nestaje tokom kontinuirane upotrebe.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičnih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski napad, vensku trombozu i plućnu emboliju, uočen je kod žena koje koriste KHK, što je detaljnije opisano u dijelu 4.4.

Sljedeći ozbiljni neželjeni događaji zabilježeni su kod žena koje su koristile KOK, koji su opisani u dijelu 4.4:

- venski tromboembolijski poremećaji,
- arterijski tromboembolijski poremećaji,
- hipertenzija,
- tumori jetre,
- pojava ili pogoršanje stanja čija veza sa korištenjem KOK-a nije konačno utvrđena: Kronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom materice, porfirija, sistemski lupus eritematosus, gestacioni herpes, Sidenhamova horeja, hemolitičko-uremijski sindrom, holestatska žutica,
- hloazma,
- usljed akutnih ili hroničnih poremećaja funkcije jetre može biti neophodan prekid primjene KOK-a sve dok se markeri funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti.

Učestalost dijagnoze raka dojke je neznatno povećana kod žena koje uzimaju oralne kontraceptive. Budući da je karcinom dojke kod žena mlađih od 40 godina rijedak, ovaj povećani broj oboljelih je mali u odnosu na sveukupni rizik obolijevanja od raka dojke. Povezanost sa KOK-om još nije poznata. Za dodatne informacije pogledajte dijelove 4.3. i 4.4.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktori enzima) sa oralnim kontraceptivima (pogledati dio 4.5).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Do sada nije bilo nikakvog iskustva sa predoziranjem lijekom Cricea.

Na osnovu opšteg iskustva sa kombinovanim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu eventualno pojaviti u ovom slučaju su: mučnina, povraćanje, obustavno krvarenje. Obustavno krvarenje se može javiti čak i kod djevojčica prije njihovog prvog ciklusa, ukoliko su slučajno uzele ovaj lijek. Nema antidota i dalja terapija treba da bude simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije
Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): G03AA12

Pearl Index za neuspjeh metoda: 0,41 (gornji dvostrani 95%: nivoi pouzdanosti 0,85).

Ukupni Pearl Index (neuspjeh metoda + neuspjeh pacijenta): 0,80 (gornji dvostrani 95%: nivoi pouzdanosti 1,30).

Mehanizam djelovanja

Kontraceptivno dejstvo lijeka Cricea je zasnovano na interakciji različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene endometrijuma.

Farmakodinamsko dejstvo

U studiji u kojoj je primjenom drospirenona od 3 mg etinilestradiola od 0,02 mg ispitivana inhibicija ovulacije tokom tri ciklusa, poređeni su 24-dnevni i 21-dnevni režim uzimanja tableta za kontracepciju i 24-dnevni režim je bio udružen sa izrazitijom supresijom folikularnog razvoja. Nakon što su, tokom trećeg ciklusa primjene, namjerno napravljene greške doziranja, kod većeg broja žena u grupi 21-dnevnog režima postojala je ovarijalna aktivnost, uključujući čak i ovulaciju, u poređenje sa ženama u grupi 24-dnevnog režima uzimanja tableta za kontracepciju.

Aktivnost jajnika se vratila na stanje prije početka primjene tableta za kontracepciju kod 91,8% žena iz grupe 24-dnevnog režima uzimanja, i to tokom prvog ciklusa nakon prekida primjene.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Lijek Cricea je kombinovani oralni kontraceptiv sa etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. U terapijskoj dozi, drospirenon takođe ima antiandrogene i umjereno antimineralokortikoidne osobine. Nema estrogeno, glukokortikoidno i antiglukokortikoidno dejstvo. Ovo daje drospirenonu farmakološki profil koji blisko oponaša prirodni hormon progesteron.

Kliničke studije ukazuju da blage antimineralokortikoidne osobine drospirenona/etinilestradiola rezultiraju umjerenim antimineralokortikoidnim dejstvom.

Provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolisana ispitivanja kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost lijeka drospirenon/etinilestradiol kod žena s umjereno teškim oblikom akni vulgaris.

Nakon 6 mjeseci liječenja, u poređenju s placebo, drospirenon/etinilestradiol je pokazao 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. Farmakokinetičke karakteristike

• Drospirenon

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon se brzo i gotovo potpuno apsorbuje. Maksimalna koncentracija aktivne supstance u serumu od oko 38 ng/ml se postiže jedan do dva sata nakon oralne primjene jedne tablete. Bioraspoloživost je između 76% i 85%. Istovremeno uzimanje hrane nije imalo uticaja na bioraspoloživost drospirenona.

Raspodjela

Poslije oralne primjene, nivo drospirenona u serumu se smanjuje sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 31 sat. Drospirenon se vezuje za serumski albumin, a ne vezuje se za globulin koji vezuje polne hormone (SHBG) ili globulin koji vezuje kortikoide (CBG). Samo od 3% do 5% ukupne serumske koncentracije aktivne supstance se nalazi u vidu slobodnog steroida. Povećanje SHBG izazvano etinilestradiolom ne utiče na vezivanje drospirenona za serumski protein. Srednji prividni volumen distribucije drospirenona je $3,7 \text{ l/kg} \pm 1,2 \text{ l/kg}$.

Biotransformacija

Drospirenon se ekstenzivno metaboliše nakon oralne primjene. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, koja se stvara otvaranjem laktonskog prstena, i 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, formirani redukcijom i naknadnom sulfatacijom. Drospirenon je takođe podložan oksidativnom metabolizmu putem citohroma CYP3A4.

In vitro, drospironon ima sposobnost da slabo do umjereno inhibira citohrom P450 enzime CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Izlučivanje

Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u serumu je $1,5 \text{ ml/min/kg} \pm 0,2 \text{ ml/min/kg}$. Drospirenon se izlučuje samo u tragovima u nepromijenjenoj formi. Metaboliti drospirenona izučuju se fecesom i urinom u odnosu od oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme eliminacije metabolita urinom i fecesom je oko 40 sati.

Postizanje stanja ravnoteže

Tokom terapijskog ciklusa, maksimalna ravnotežna koncentracija drospirenona u serumu od oko 70 ng/ml dostiže se poslije približno osam dana od početka uzimanja. Nivoi drospirenona u serumu se akumuliraju trostruko, kao posljedica terminalnog poluvremena eliminacije i intervala doziranja.

Posebne populacije

Uticaj insuficijencije bubrega

Nivoi drospirenona u serumu u stanju ravnoteže kod žena sa blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina CL_{Cr}, od 50 ml/min do 80 ml/min) bili su uporedivi sa nivoima kod žena sa normalnom funkcijom bubrega. Vrijednosti drospirenona u serumu bili su u prosjeku 37% viši kod žena sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom (CL_{Cr}, od 50 ml/min do 80 ml/min) u poređenju sa vrijednostima kod žena sa normalnom bubrežnom funkcijom. Terapiju drospirenonom su dobro podnosile žene sa blagom i umjereno teškom insuficijencijom bubrega. Terapija drospirenom nije pokazala klinički značajan uticaj na koncentraciju kalijuma u serumu.

Uticaj insuficijencije jetre

U studiji u kojoj je proučavana pojedinačna doza, oralni klirens (CL/F) smanjen je za oko 50% kod žena dobrovoljaca sa umjerenom insuficijencijom jetre u poređenju sa onima koje su imale normalnu funkciju jetre. Primijećen pad klirensa drospirenona kod žena dobrovoljaca sa umjerenom hepatičkom insuficijencijom nije doveo do očiglednih razlika u koncentracijama kalijuma. Čak i u prisustvu dijabetesa i istovremene terapije spironolakonom (dva faktora koja mogu da izazovu kod pacijenta hiperkalijemiju) nije primijećeno povećanje koncentracija serumskog kalijuma iznad gornje granice referentnih vrijednosti. Može se zaključiti da drospirenon dobro podnose pacijentkinje sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh B).

Etničke grupe

Nisu primijećene klinički relevantne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između žena žute i bijele rase.

- **Etinilestradiol**

Apsorpcija

Etinilestradiol se brzo i u potpunosti apsorbuje poslije oralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi od 33 pg/ml postiže se za jedan do dva sata nakon oralne primjene jedne doze. Apsolutna bioraspoloživost kao rezultat predsistemske konjugacije i metabolizma iznosi oko 60%. Istovremeno

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

Raspodjela

Nivoi etinilestradiola u serumu opadaju u dvije faze; terminalnu fazu raspoloživosti karakteriše poluvrijeme od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri veže sa serumski albumin (oko 98.5%), premda nespecifično, te indukuje povećavanje serumske koncentracije SHBG i globulina koj veže kortikosteroide (CBG). Određen je prividni volumen distribucije od oko 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol podliježe značajnom metabolizmu prvog prolaza u sluznici tankog crijeva i jetri. Etinilestradiol se primarno metaboliše aromatičnom hidroksilacijom, ali se stvaraju različiti metaboliti hidroksilacije i metilacije, koji su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati sa glukuronidima i sulfatima. Metabolički plazma klirens je 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 kao i mehanizma zasnovanog na inhibiciji CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Izlučivanje

Etinilestradiol se ne izlučuje u neizmijenjenom obliku u značajnijoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju u odnosu urinarni: bilijarni od 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je oko jedan dan.

Stanje ravnoteže

Uslovi stanja ravnoteže postižu se tokom druge polovine terapijskog ciklusa i nivoi etinilestradiola u serumu akumuliraju se za faktor od 2,0 do 2,3.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod laboratorijskih životinja, djelovanja drospirenona i etinilestradiola su ograničena na ona koja se vezuju za priznato farmakološko dejstvo. Posebno su studije reproduktivne toksičnosti pokazale embriotoksična i fetotoksična djelovanja na životinje, koje se smatraju specifičnim za vrstu. Pri izloženosti većim od onih kod korisnica koje uzimaju lijek Cricea, djelovanja na seksualnu diferencijaciju primijećena su kod fetusa pacova, ali ne i kod majmuna. U studijama o procjene rizika po životnu sredinu pokazano je da etinilestradiol i drospirenon predstavljaju potencijalan rizik za vodenu sredinu (pogledati dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Aktivne film tablete (ružičaste boje):

Tabletno jezgro:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, preželatinizovani;
Povidon;
Kroskarmeloza-natrijum;
Polisorbat 80;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Opadry II pink.

Neaktivne film tablete (bijeke boje):

Tabletno jezgro:

Laktoza, bezvodna;
Povidon;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Opadry II white.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister. Blister sadrži 24 aktivne film tablete ružičaste boje u prvom, drugom, trećem i četvrtom redu blistera i 4 bijele neaktivne (placebo) film tablete u četvrtom redu blistera.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 blister sa 28 tableta (24 ružičaste i 4 bijele film tablete), naljepnicu sa danima u sedmici, uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Ovaj lijek može imati uticaja na životnu sredinu (pogledati dio 5.3). Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d. o. o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Cricea 3 mg/0,02 mg film-tableta: 04-07.3-2-1900/24 od 18.09.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

**Odobreno
ALMBIH
18.9.2024.**

18.09.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
18.9.2024.