

20190097
B6/НХ/Н/Р-51885-
06.10.2020

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Крицеа 3 mg/0,02 mg филмирани таблетки
Cricea 3 mg/0,02 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка розова филмирана таблетка (активна таблетка) съдържа 3 mg дроспиренон (*drospirenone*) и 0,02 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 44 mg лактоза монохидрат.

Всяка бяла плацебо (неактивна) филмирана таблетка не съдържа активни вещества.

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 89,5 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Активната таблетка е розова, кръгла, гладка филмирана таблетка с диаметър 5,7 mm.

Неактивната таблетка е бяла, кръгла, гладка филмирана таблетка с диаметър 5,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

При взимане на решението за предписване на Крицеа трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори за всяка жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ), и какъв е рискът от ВТЕ при Крицеа в сравнение с други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Как се приема Крицеа

Таблетките трябва да се приемат всеки ден приблизително по едно и също време, ако е необходимо с малко течност, в реда, показан на блистерната опаковка. Приемането на таблетките е последователно. Взема се по една таблетка дневно в продължение на 28 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва в деня след вземане на последната таблетка от предходната опаковка. „Отпадно“ кървене обикновено се появява 2-3 ден след започване на приема на плацебо таблетките (последния ред) и може да не приключи преди започване на следващата опаковка.

Как се започва приемът на Крицеа

- Без предшестваща хормонална контрацепция (през последния месец)

Приемането на таблетките трябва да започне на първия ден от естествения цикъл на жената.



(т.е. първия ден от менструалното кървене).

- Преминаване от комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран перорален контрацептив (КОК), вагинален пръстен или трансдермален пластир). Жената трябва да започне приемането на Крицеа за предпочитане в деня след приемането на последната активна таблетка (последната таблетка, съдържаща активните вещества) от предишния КОК, но най-късно на следващия ден след обичайния период без таблетки или плацебо таблетки от предишния КОК. Ако е използвала вагинален пръстен или трансдермален пластир, жената трябва да започне приема на Крицеа за предпочитане в деня на свалянето му, но не по-късно от деня, в която е трябвало да се направи следващата апликация.
- Преминаване от метод само с прогестоген (хапче, инжекция, имплант само с прогестоген) или вътрематочна система, освобождаваща прогестоген (ВМС). Жената може да премине във всеки ден от периода на прием на прогестоген- съдържаща таблетка (от имплант или ВМС в деня на отстраняването му, от инжекционна форма, когато трябва да се направи следващата инжекция), но във всички тези случаи трябва да бъде съветвана да използва допълнително бариерен метод за първите 7 дни на приемане на таблетките.
- След аборт в първия триместър Жената може да започне веднага. Когато прави това, тя не се нуждае от допълнителни контрацептивни мерки.
- След раждане или аборт във втория триместър Жените трябва да бъдат съветвани да започнат приемането между 21-ия и 28-ия ден след раждането или аборт във втория триместър. Когато започне по-късно, жената трябва да бъде съветвана да използва допълнително бариерен метод през първите 7 дни. Ако обаче вече е имала полов контакт, трябва да се изключи бременност преди действителното започване на приемането на КОК или жената трябва да изчака първия си менструален цикъл.

За кърмещи жени вижте точка 4.6.

Поведение при пропуснати таблетки

Плацебо таблетките от последния (4-ти) ред от блистера могат да бъдат игнорирани. Те обаче трябва да бъдат изхвърлени, за да се избегне удължаване на периода на приемане на плацебо таблетките по невнимание. Следният съвет касае само пропуснати активни таблетки:

Ако жената е закъсняла да вземе таблетка с по-малко от 24 часа, контрацептивната защита не отслабва. Жената следва да приеме таблетката веднага щом си спомни и следващата таблетка следва да бъде приета в обичайното време.

Ако е закъсняла да вземе таблетка с повече от 24 часа, контрацептивната защита може да бъде понижена. Поведението при пропуснати таблетки може да се определи от следните две основни правила:

1. Препоръчителният интервал на таблетки без хормон е 4 дни. Приемането на таблетки никога не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни.
2. За да се постигне адекватно потискане на хипоталамо-хипофизално-овариалната ос, са необходими 7 дни непрекъснат прием на таблетки.

Съответно в ежедневната практика могат да бъдат дадени следните съвети:

• Ден 1-7

Жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава приемане на две таблетки едновременно. След това следва да продължи да приема таблетките в обичайното време. В допълнение следва да се използва бариерен метод, например презерватив през следващите 7 дни. В случай на полов контакт в предходните 7 дни не може да се изключи евентуална бременност. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо са те до фазата на плацебо таблетките, толкова по-голям е рискът от бременност.



- Ден 8-14

Пациентката следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава приемане на две таблетки едновременно. След това следва да продължи да приема таблетките в обичайното време. При условие, че жената е приемала таблетките правилно през периода от 7 дни преди първата пропусната таблетка, не е нужно да се взимат допълнителни контрацептивни мерки. Ако обаче жената е пропуснала повече от 1 таблетка, тя трябва да бъде съветвана да използва допълнителни предпазни мерки в продължение на 7 дни.

- Ден 15-24

Рискът от намалена надеждност е неизбежен поради предстоящата фаза на плацебо таблетки. Въпреки това, чрез коригиране на схемата на приемане на таблетките, все още може да се предотврати намаляване на контрацептивната защита. Придържайки се към една от следните две възможности, не е необходимо използването на допълнителни контрацептивни мерки, при условие, че в 7-те дни преди първата пропусната таблетка жената е приемала всички таблетки правилно. В противен случай жената трябва да следва първата от тези две възможности и да използва допълнителни предпазни мерки за следващите 7 дни.

1. Жената следва да приеме последната пропусната таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава приемане на две таблетки едновременно. След това тя следва да продължи да приема таблетките в обичайното време, докато приеме всички активни таблетки. 4-те плацебо таблетки от последния ред трябва да се изхвърлят. Следващата блистерна опаковка трябва да се започне веднага. Малко вероятно е жената да получи „отпадно“ кървене в края на секцията с активни таблетки от втората опаковка, но може да възникне зацапване или интерменструално кървене в дните на приемане на таблетките.

2. Жената може също да бъде посъветвана да преустанови приема на активните таблетки от текущата блистерна опаковка. След това тя трябва да приема плацебо таблетките от последния ред за период до 4 дни, включително дните, в които е пропуснала таблетки, и след това да продължи със следващата блистерна опаковка.

Ако жената е пропуснала таблетки и впоследствие не получи „отпадно“ кървене във фазата на приемане на плацебо таблетките, трябва да се има предвид, че съществува възможност за забременяване.

Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е пълна и трябва да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки. Ако се появи повръщане в рамките на 3-4 часа след приемане на активна таблетка, трябва да се приеме нова (заместваща) таблетка възможно най-скоро. Новата таблетка трябва да се приеме в рамките на 24 часа от обичайното време на приемане на таблетката, ако е възможно. Ако са изминали повече от 24 часа, трябва да се следва съветът за пропуснати таблетки, както е даден в точка 4.2 „Поведение при пропуснати таблетки“. Ако жената не желае да промени обичайната си схема на приемане на таблетките, тя трябва да вземе допълнителна(и) таблетка(и) от друга блистерна опаковка.

Как да се отложи „отпадното“ кървене

За да забави менструалния си цикъл, жената трябва да продължи с друга блистерна опаковка Крицеа, без да взема плацебо таблетките от настоящата опаковка. Това може да се продължи толкова дълго, колкото жената желае до края на втората опаковка с активни таблетки. По време на удължаването жената може да получи интерменструално кървене или зацапване. Редовният прием на Крицеа се подновява след фазата на плацебо таблетките.

За преместване на цикъла в друг ден от седмицата, различен от сегашния при настоящата схема, жената може да бъде посъветвана да скъси предстоящата фаза с плацебо таблетки с толкова дни, колкото желае. Колкото по-кратък е интервалът, толкова по-висок е рискът тя да не получи „отпадно“ кървене, а интерменструално кървене или зацапване по време на приемане на следващата опаковка (точно както при забавяне на цикъла).



Начин на приложение
За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се използват при следните състояния. Ако някое от тези състояния се появи за пръв път по време на употребата на КХК, приемът на продукта трябва да се спре незабавно.

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Наличие или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - Венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такава (например дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - Известна наследствена или придобита предразположеност към венозна тромбоемболия като резистентност към APC (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин C, дефицит на протеин S.
 - Голяма хирургична интервенция с продължително обездвижване (вж. точка 4.4)
 - Високият риск от венозна тромбоемболия се дължи на наличието на множество рискови фактори (вж. точка 4.4).
- Наличие или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)
 - Артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия).
 - Цереброваскуларно заболяване – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА).
 - Известна наследствена или придобита предразположеност към артериална тромбоемболия като хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант)
 - Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми
 - Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор като:
 - . захарен диабет със съдови симптоми
 - . тежка хипертония
 - . тежка дислипотеинемия
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при положение че чернодробните функционални проби не са се върнали към нормалните си стойности.
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Известни или предполагаеми злокачествени заболявания, повлияни от половите хормони (напр. на гениталиите или гърдите)
- Недиагностицирано вагинално кървене
- Едновременна употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир, глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако е налице някое от посочените по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали е подходящо използването на Крицеа.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже с лекаря си, за да се определи дали употребата на Крицеа трябва да се преустанови.

В случай на съмнение за или потвърдена ВТЕ или АТЕ, употребата на КХК трябва да се преустанови. В случай на започване на антикоагулантна терапия, трябва да се започне



подходяща алтернативна контрацепция поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

- **Циркулаторни нарушения**

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лица, които не употребяват КХК. Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти като Крицеа може да имат до два пъти по-високо ниво на риск. Решението да се използва друг продукт, различен от този с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Крицеа, как нейните настоящи рискови фактори влияят на този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок през първата година на употреба.

Съществуват и данни, че рискът се увеличава при повторно започване на приема на КХК след прекъсване на употребата за 4 седмици или повече.

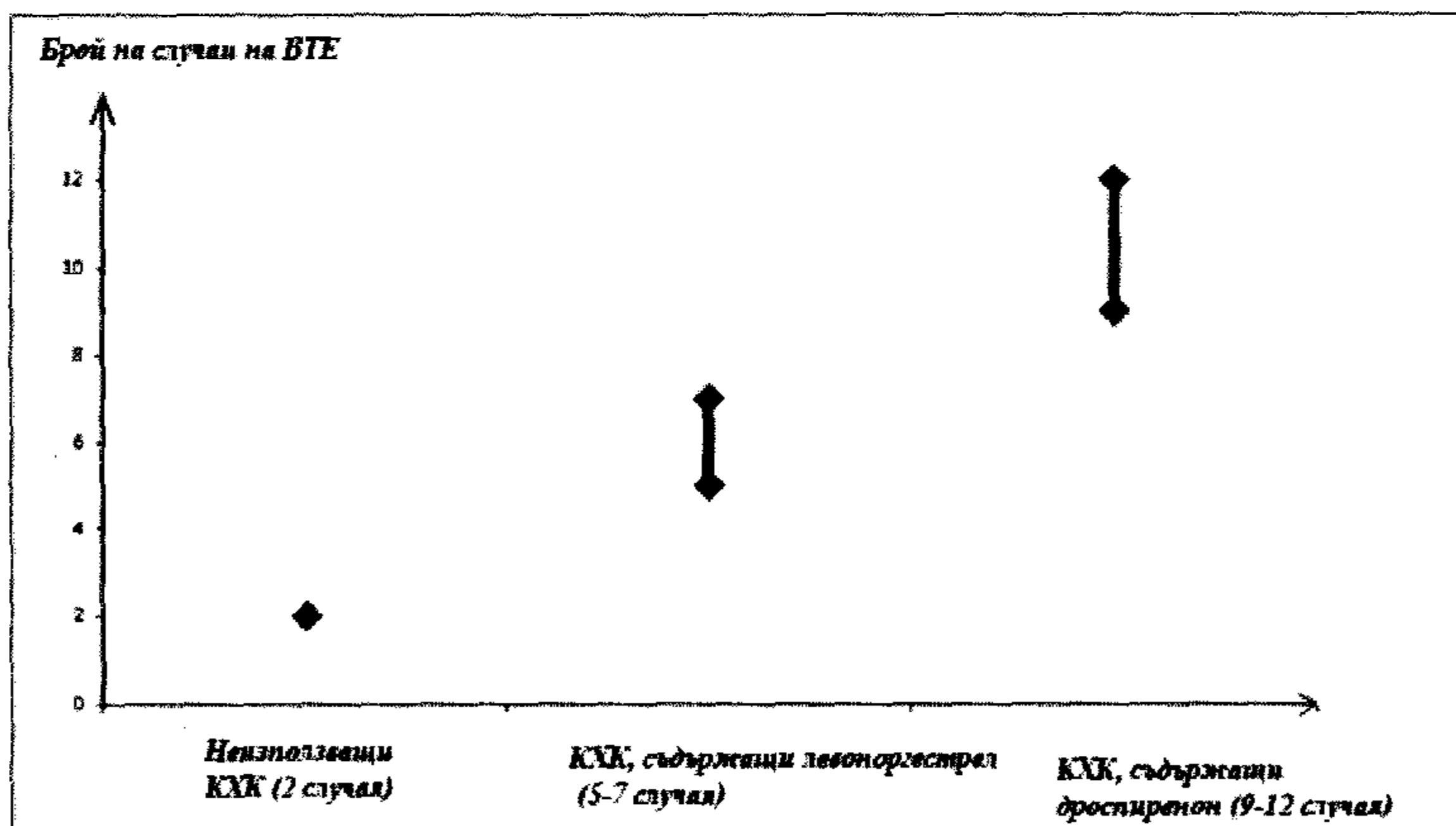
При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 на 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде много по-висок, в зависимост от нейните основни рискови фактори (вж. по-долу).

Изчислено е¹, че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи дроспиренон, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с 6² при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая броят на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван по време на бременност или след раждане.

ВТЕ може да е фатална в 1-2% от случаите.

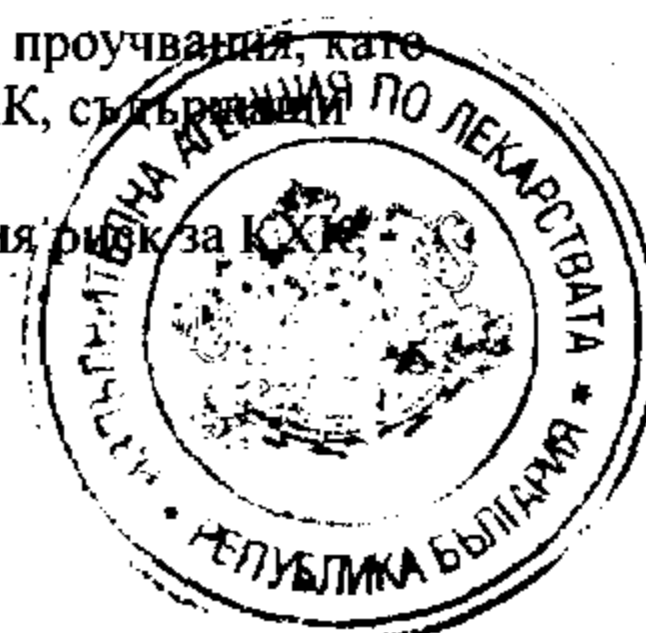
Брой на случаите на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година



Изключително рядко се съобщава за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при пациентки, приемащи КХК.

¹ Тези случаи са изчислени въз основа на всички данни от епидемиологичните проучвания, като се използват относителните рискове за различните продукти в сравнение с КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средна точка в интервала от 5 до 7 на 10 000 жени въз основа на относителния риск за КХК,



съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не приемат КХК, от приблизително 2,3 до 3,6.

Рискови фактори за ВТЕ

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може значително да нарасне при жени с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество такива фактори (вж. таблицата).

Крицеа е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от развитие на венозна тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори - в този случай трябва да се има предвид общия ѝ риск от ВТЕ. Ако съотношението на ползите и рисковете се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписва (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на ИТМ. Особено важно е да се прецени дали има и други рискови фактори.
Продължително обездвижване, голяма хирургична интервенция, всякаква хирургична интервенция на краката или таза, неврохирургия или голяма травма Забележка: временно обездвижване, включително пътуване със самолет над 4 часа, може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори.	В тези ситуации е препоръчително да се преустанови употребата на хапчето (в случай на планова операция най-малко четири седмици по-рано) и да не се възобновява приемът до две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод на контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли антитромботично лечение, ако употребата на Крицеа не е преустановена предварително.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително ранна възраст, напр. под 50-годишна възраст).	Ако има съмнение за наследствена предразположеност, жената трябва да се обърне към специалист за съвет, преди да вземе решение дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематозус, хемолитично-уремичен синдром, хронично възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчна анемия
Напредваща възраст	Особено над 35 години

Няма консенсус за възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата и прогресирането на венозната тромбоза.

Трябва да се има предвид повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност, и по-специално 6-седмичния период на пуерпериума (за информация относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми жените трябва да бъдат съветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират здравния специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранно подуване на крака и/или ходилото, или по продължението на вена в крака;
- болка или чувствителност в крака, която може да се усеща само при стоене или вървене;
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна на цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;



- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гърдите;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. задух, кашлица) са неспецифични и могат да бъдат неправилно интерпретирани като по-често срещани или по-малко тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайника.

Ако възникне оклузия в око, симптомите могат да варират от безболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрението. Понякога загуба на зрение може да възникне почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

В епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и повишения риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, се увеличава при жени с рискови фактори (вж. таблицата). Крицеа е противопоказан, ако дадена жена има сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, които я излагат на висок риск от развитие на артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори - в този случай трябва да се има предвид общия ѝ риск. Ако съотношението на ползите и рисковете се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписва (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва да бъдат настойчиво съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на ИТМ. Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително ранна възраст, напр. под 50-годишна възраст).	Ако има съмнение за наследствена предразположеност, жената трябва да се обърне към специалист за съвет, преди да вземе решение дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на употребата на КХК (което може да бъде продромално на мозъчно-съдово събитие) може да бъде причина за незабавно прекратяване на лечението.
Други медицински състояния, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематозус.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми жените трябва да бъдат съветвани да потърсят спешна медицинска помощ.



помощ и да информират здравния специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръката или крака, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или разбиране;
- внезапно затруднено виждане с едното или с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Временните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или пълнота в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, тревожност или задух;
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

• Тумори

В някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от рак на маточната шийка при дългосрочна употреба на КОК (>5 години), но продължава да има противоречия относно степента, до която подобен резултат допълва увреждащите ефекти на сексуалното поведение и фактори като човешки папиломен вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск (RR=1,24) при диагностициране на рак на гърдата при жени, използващи КОК. Повишеният риск постепенно изчезва в продължение на 10 години след спиране на употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40-годишна възраст, повишеният брой на диагнозите за рак на гърдата при жени, употребяващи или употребявали КОК, е малък спрямо общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателства за причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранна диагностика на рак на гърдата при жени, приемащи КОК, биологичните ефекти на КОК или комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при приемащите КОК жени, е в по-ранен стадий, отколкото този, диагностициран при жени, които никога не са приемали КОК.

В редки случаи са докладвани доброкачествени и в по-редки случаи злокачествени чернодробни тумори при употребата на КОК. В отделни случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. При диференциалната диагноза трябва да се има предвид чернодробен тумор, когато при жени, приемащи КОК, се появят силни болки в корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминален кръвоизлив.

При използването на по-високи дози КОК (50 µg етинилестрадиол), рискът от емдометриален или овариален карцином спада. Остава да се потвърди дали това се отнася и за КОК с по-ниски дози.

• Други състояния

Прогестиновият компонент в Крицеа е алдостеронов антагонист с калий-съхраняващи свойства. В повечето случаи не се очаква повишаване на нивата на калий. В клинично проучване обаче, при някои пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и едновременна употреба на калий-съхраняващи лекарствени продукти, серумните нива на калия леко, но не значително се повишават по време на приема на дроспиренон. Поради това се препоръчва да се проверява серумният калий по време на първия цикъл на лечение при пациенти с бъбречна недостатъчност и серумния калий преди лечението в горния референтен диапазон, особено по



време на едновременна употреба на калий-съхраняващи лекарствени продукти. Вижте също точка 4.5.

Жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава може да са изложени на повишен риск от панкреатит при използване на КОК.

Въпреки че има съобщения за леки повишения на кръвното налягане при много жени, приемащи КОК, клинично значимо повишение се наблюдава рядко. Само в тези редки случаи е оправдано незабавното преустановяване на употребата на КОК. Ако по време на употреба на КОК при вече съществуваща хипертония, постоянно повишени стойности на кръвното налягане или значително повишаване на кръвното налягане не се повлиява адекватно от антихипертензивно лечение, употребата на КОК трябва да се преустанови. В случаи на необходимост употребата на КОК може да бъде възобновена, ако с антихипертензивното лечение могат да се постигнат нормотензивни стойности.

Има съобщения за поява или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КОК, но доказателствата за връзка с употребата на КОК са неубедителни: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестаза; камъни в жлъчката; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхам; гестационен херпес; загуба на слух, свързана с отосклероза.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат или да изострят симптоми на наследствен или придобит ангиодем.

Остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да наложат прекратяване на употребата на КОК, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормалното. Рецидив на холестатична жълтеница и/или свързан с холестаза пруритус, който се е появил по време на бременност или по време на предишна употреба на полови хормони, налага прекратяване на употребата на КОК.

Въпреки че КОК може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства за необходимост от промяна на терапевтичния режим при диабетици при използване на нискодозови КОК (съдържащи <math><0,05\text{ mg}</math> етинилестрадиол). Жените с диабет обаче трябва внимателно да се наблюдават, особено в ранния етап на употреба на КОК.

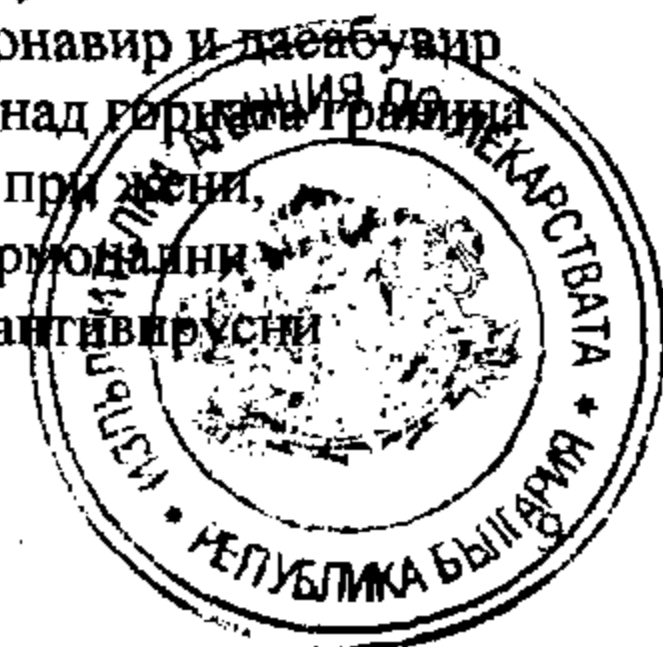
По време на употреба на КОК се съобщава за влошаване на ендогенна депресия, на епилепсия, на болест на Крон и на улцерозен колит.

Депресивното настроение и депресията са добре известни нежелани реакции от употребата на хормонални контрацептиви. Депресията може да бъде сериозна и е добре известен рисков фактор за самоубийствено поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и малко след започване на лечението.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за *chloasma gravidarum*. Жени с предразположение към хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово лъчение, докато приемат КОК.

Повишение на ALT

По време на клинични проучвания с пациенти, лекувани за инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазасабувир със или без рибавирин, повишението на трансаминазите (ALT) над 5 пъти над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) се наблюдава значително по-често при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Повишаване на ALT е наблюдавано също и с HCV антивирусни лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир и



софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Медицински преглед/консултация

Преди започване или подновяване на приема на Крицеа, трябва да се снее пълната медицинска анамнеза (включително фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, като се вземат предвид противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е да се насочи вниманието на жената към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително и за риска при Крицеа в сравнение с други КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва да бъде инструктирана да прочете внимателно листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически насоки и да бъдат адаптирани към отделната жена.

Жените трябва да бъдат информирани, че хормоналните контрацептиви не предпазват от ХИВ инфекции (СПИН) и други полово предавани болести.

Намалена ефикасност

Ефикасността на КОК може да бъде намалена в случай на, например, пропуснати активни таблетки (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения по време на приема на активните таблетки (вж. точка 4.2) или съпровождащо лечение (вж. точка 4.5).

Намален контрол на месечния цикъл

При всички КОК може да се появи нередовно кървене (зацапване или интерменструално кървене), особено през първите месеци на употреба. Следователно оценката на всяко нередовно кървене има смисъл само след интервал на адаптация от около три цикъла.

Ако нередовното кървене персистира или се появява след редовни цикли, трябва да се имат предвид нехормонални причини и да се посочат подходящи диагностични мерки, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Те могат да включват кюретаж.

При някои жени по време на фазата на плацебо таблетките може да не настъпи „отпадно“ кървене. Ако КОК е приеман съгласно указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. Въпреки това, ако КОК не е приеман съгласно тези указания преди първото пропуснато „отпадно“ кървене или ако са пропуснати две такива кървения, трябва да се изключи бременност, преди да се продължи употребата на КОК.

Всяка розова активна таблетка съдържа 44 mg лактоза и всяка бяла неактивна таблетка съдържа 89,5 mg безводна лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Следва да се направи справка с лекарствената информация за прилаганите едновременно лекарства, за да се установят потенциални взаимодействия.

- **Ефекти на други лекарствени продукти върху Крицеа**

Взаимодействия може да възникнат с лекарства, които индуцират микрозомалните ензими, което може да доведе до повишаване на клирънса на половите хормони и до „отпадно“ кървене и/или неуспех на контрацепцията.



Контрол

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни на лечение. Максимална ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След прекратяване на лекарствената терапия ензимната индукция може да продължи до около 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жените на лечение с индуциращи ензими лекарства трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция в допълнение към КОК. Бариерният метод трябва да се използва през цялото време на съпътстващото лечение и в продължение на 28 дни след прекратяването му. Ако лекарствената терапия продължава след края на активните таблетки в опаковката КОК, плацебо таблетките трябва да се изхвърлят и веднага да се започне следващата опаковка КОК.

Дългосрочно лечение

При жени на дългосрочно лечение с активни вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден, нехормонален метод на контрацепция.

В литературата има съобщения за следните взаимодействия.

Вещества, повишаващи клирънса на КОК (понижена ефикасност на КОК чрез ензимна индукция), например:

Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и лекарства за HIV, ритонавир, невирапин и ефавиренц и евентуално фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат и продукти, съдържащи билката жълт кантарион (*hypericum perforatum*).

Вещества с различни ефекти върху клирънса на КОК:

Когато се прилагат едновременно с КОК, много комбинации на HIV-протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори, могат да увеличат или намалят плазмените концентрации на естроген или прогестини. Окончателният ефект от тези промени може да бъде клинично значим в някои случаи.

Поради това информацията за едновременно предписване на лекарства за HIV/HCV трябва да бъде разгледана, за да се идентифицират потенциалните взаимодействия и всякакви свързани препоръки. В случай на съмнение, допълнителен бариерен метод на контрацепция трябва да се използва при жени на лечение с протеазен инхибитор или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Вещества, намаляващи клирънса на КОК (ензимни инхибитори):

Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимни инхибитори остава неизвестно.

Едновременното прилагане на силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на естроген или прогестин, или и на двата хормона.

В проучване с многократни дози на комбинация от дроспиренон (3 mg/ден)/етинилестрадиол (0,02 mg/ден), едновременното прилагане на силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол за 10 дни повишава AUC (0-24 ч) на дроспиренон и етинилестрадиол съответно 2,7 и 1,4 пъти.

Приложението на еторикоксиб в дози от 60 до 120 mg/ден показва повишение на плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно 1,4 до 1,6 пъти, когато се приема едновременно с комбиниран хормонален контрацептив, съдържащ 0,035 mg етинилестрадиол.

• **Ефекти на Крицеа върху други лекарствени продукти**

КОК могат да повлияят на метаболизма на някои други активни вещества. Следователно плазмените и тъканните концентрации могат или да се повишат (напр. циклоспорин) или да намалят (напр. ламотрижин).

Въз основа на *in vivo* проучвания за взаимодействия при жени доброволци, използващи



омепразол, симвастатин или мидазолам като маркерен субстрат, клинично значимо взаимодействие на дроспиренон в дози от 3 mg с метаболизма, медиран от цитохром P450, на други активни вещества, е малко вероятно.

Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на субстратите на CYP1A2, което води до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр. тизанидин) повишаване на плазмената им концентрация.

• Фармакодинамични взаимодействия

Едновременната употреба с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир дасабувир, със или без рибавирин, глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир може да увеличи риска от повишаване на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4).

Следователно употребяващите Крицеа трябва да преминават на алтернативен метод на контрацепция (напр. контрацепция само с прогестаген или нехормонални методи), преди започване на терапия с тези режими на лечение. Приемът на Крицеа може да се поднови 2 седмици след завършване на лечението с тези режими на лечение.

При пациенти без бъбречна недостатъчност, едновременната употреба на дроспиренон и ACE-инхибитори или НСПВС не показва значим ефект върху серумния калий. Независимо от това едновременната употреба на Крицеа с алдостеронови антагонисти или калий-съхраняващи диуретици не е проучвана. В този случай серумният калий трябва да се изследва през първия лечебен цикъл. Вижте също точка 4.4.

• Други форми на взаимодействие

Лабораторни изследвания

Използването на контрацептивни стероиди може да повлияе на резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречната и бъбречната функция, плазмените нива на (транспортни) протеини, напр. кортикоид свързващия протеин и липидните/протеиновите фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на коагулацията и фибринолизата. Промените обикновено остават в нормалния лабораторен диапазон. Дроспиренон предизвиква повишаване на активността на плазмения ренин и плазмения алдостерон, индуцирано от леката му антиминералкортикоидна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

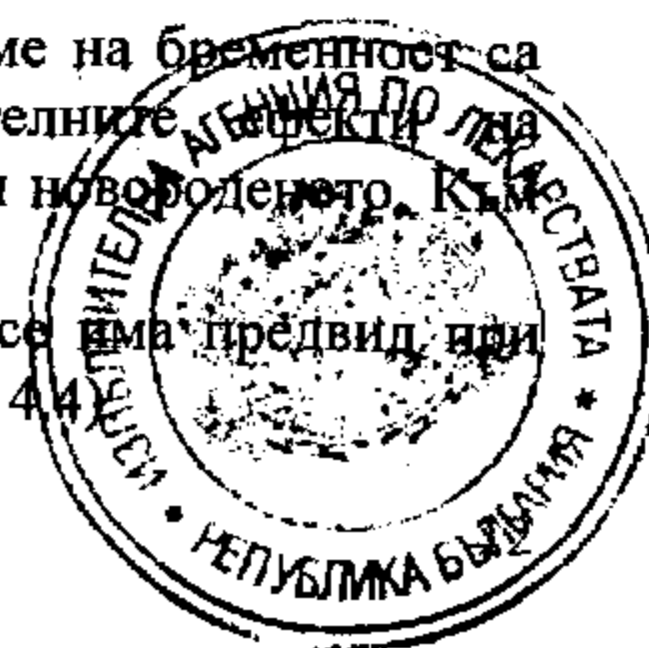
Този лекарствен продукт не е показан по време на бременност.

Ако по време на употреба на дроспиренон/етинилестрадиол настъпи бременност, приемът на лекарството трябва да се преустанови незабавно. Обстойните епидемиологични проучвания не показват нито повишен риск от вродени дефекти при деца, родени от жени, които са използвали КОК преди да забременеят, нито тератогенен ефект, когато КОК са били приемани по невнимание по време на бременност.

Проучванията при животни показват нежелани реакции по време на бременност и кърмене (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни при животни, не могат да бъдат изключени нежелани реакции, дължащи се на хормоналното действие на активните вещества. Въпреки това общият опит с КОК по време на бременност не дава доказателства за действителни нежелани реакции при хора.

Наличните данни за употребата на дроспиренон/етинилестрадиол по време на бременност са твърде ограничени, за да позволят заключения относно отрицателните ефекти на дроспиренон/етинилестрадиол върху бременността, здравето на плода или новороденото. Към днешна дата няма съответни епидемиологични данни.

Повишеният риск от ВТЕ по време на следродилния период трябва да се има предвид при възобновяване на приема на дроспиренон/етинилестрадиол (вж. точка 4.2 и 4.4).



Кърмене

Кърменето може да се повлияе от КОК, тъй като тези продукти могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Следователно, като цяло употребата на КОК не трябва да се препоръчва, докато кърмещата майка не отбие напълно кърмачето. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техните метаболити могат да се екскретират в кърмата по време на употребата на КОК. Тези количества могат да повлияят на детето.

Фертилитет

Този лекарствен продукт е показан за предпазване от забременяване. За информация относно възвръщането на фертилитета вижте точка 5.1.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при употреба на КОК.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За сериозни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при жени, използващи КОК, вижте също точка 4.4.

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на употребата на дроспиренон/етинилестрадиол:

В таблицата по-долу са дадени нежеланите лекарствени реакции по системно-органни класове по системата MedDRA (MedDRA SOC). Честотите се основават на данни от клинични проучвания. Използва се най-подходящият термин по MedDRA за описване на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на дроспиренон/етинилестрадиол като перорален контрацептив или при лечение на умерено акне вулгарис в съответствие със системата MedDRA и терминологията на MedDRA.

Системо-органен клас (MedDRA)	Честота на нежеланите реакции			
	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Кандидоза	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия, Тромбоцитемия	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции	Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система			Нарушения на ендокринната система	
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишен апетит Анорексия Хиперкалиемия Хипонатриемия	
Психични	Емоционал	Депресия	Аноргазмия	



нарушения	на лабилност	Нервност Сънливост	Безсъние	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Виене на свят Парестезия	Световъртеж Тремор	
Нарушения на очите			Конюктивит Сухо око Нарушения на очите	
Сърдечни нарушения			Тахикардия	
Съдови нарушения		Мигрена Варикозни вени Хипертония	Флебит Съдово нарушение Епистаксис Синкоп Венозна тромбоемболия (ВТЕ) Артериална тромбоемболия (АТЕ)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм Гастрит Диария	Уголемен корем Стомашно-чревни нарушения Усеждане за стомашно-чревна пълнота Хиатусова херния Орална кандидоза Запек Сухота в устата	
Хепатобилиарни нарушения			Жлъчна болка Холецистит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Пруритус Обрив	Хлоазма Екзема Алоpecia Акнеформен дерматит Суха кожа Еритема нодозум Хипертрихоза Кожно нарушение Кожни стрии Контактен дерматит Фоточувствителен дерматит Кожно възелче	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба Болка в крайниците Мускулни крампи		
Нарушения на възпроизводителна та система и	Болка в гърдата Метрорагия	Вагинална кандидоза Болки в таза	Диспареуния Вулвовагинит Посткоитално	



гърдата	* Аменорея	Уголемяване на гърдите Фиброкистозна гърда Маточно/вагинално кървене Генитален секрет Горещи вълни Вагинит Менструално разстройство Дисменорея Хипоменорея Менорагия Вагинална сухота Подозрителна цитонамазка Намалено либидо	кървене Отпадно кървене Киста на гърдата Хиперплазия на гърдата Неоплазма на гърдата Цервикален полип Ендометриална атрофия Киста на яйчника Уголемяване на матката	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Увеличено потене Оток (генерализиран оток, периферен оток, оток на лицето)	Безпокойство	
Изследвания		Повишаване на телесното тегло	Понижаване на телесното тегло	

*нередовното кървене обикновено изчезва при продължително лечение

Описание на избрани нежелани реакции

Наблюдаваният повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични пристъпи, венозна тромбоза и белодробна емболия при жени, използващи КОК, са разгледани по-подробно в точка 4.4.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани при жени, използващи КОК, и са разгледани в точка 4.4.

- Нарушения, свързани с венозна тромбоемболия;
- Нарушения, свързани с артериална тромбоемболия;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Появата или влошаването на състояния, при които връзката с използването на КОК не е убедителна: Болест на Крон, улцерозен колит, епилепсия, миома на матката, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитично-уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да наложат прекратяване на употребата на КОК, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормалното.
- Екзогенните естрогени могат да предизвикат или да изострят симптоми на наследствен или придобит ангиоедем.

Честотата на диагностициране на рак на гърдата е много леко повишена сред използващите КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40-годишна възраст, повишеният брой е малък спрямо общия риск от рак на гърдата. Причинна връзка с употребата на КОК е неизвестна. За допълнителна информация вижте точки 4.3 и 4.4.



Взаимодействия

„Отпадно“ кървене и/или контрацептивен неуспех може да са резултат от взаимодействия на други лекарства (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Все още няма опит с предозиране на дроспиренон/етинилестрадиол. Въз основа на общия опит с комбинираните перорални контрацептиви, симптомите, които могат да възникнат в случай на предозиране с активни таблетки, са гадене, повръщане и „отпадно“ кървене. „Отпадно“ кървене може да се появи дори при момичета преди менархе, ако случайно приемат лекарствения продукт. Няма антидоти и последващото лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и модулатори на гениталната система; Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации
АТС код: G03AA12

Индекс на Pearl за неуспех на метода: 0,41 (горен двустранен 95% доверителна граница: 0,85).
Общ индекс на Overall (неуспех на метода + неуспех на пациента): 0,80 (горен двустранен 95% доверителна граница: 1,30).

Механизъм на действие

Контрацептивният ефект на дроспиренон/етинилестрадиол се основава на взаимодействието на различни фактори, най-важните от които се разглеждат като инхибиране на овулацията и промени в ендометриума.

Фармакодинамични ефекти

При проучване за инхибиране на овулацията с 3-цикъла, сравняващо дроспиренон 3 mg/етинилестрадиол 0,020 mg в 24-дневна схема и 21-дневна схема, 24-дневната схемасе свързва с по-голямо подтискане на развитието на фоликулите. След умишлено въвеждане на дозови грешки по време на третия цикъл на лечение, по-голяма част от жените в 21-дневната схема показват активност на яйчниците, включително спонтанни овулации, в сравнение с жените в 24-дневна схема. Овариалната активност се връща до нивата преди лечението в цикъла след лечението при 91,8% от жените, участващи в 24-дневната схема.

Клинична ефикасност и безопасност

Това лекарство е комбиниран перорален контрацептив с етинилестрадиол и прогестоген дроспиренон. В терапевтична доза дроспиренон притежава също антиандрогенни и леки антиминералокортикоидни свойства. Той няма естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това дава на дроспиренон фармакологичен профил, близък



до естествения хормон прогестерон.

Има данни от клинични проучвания, че слабите антиминералокортикоидни свойства на дроспиренон/етинилестрадиол водят до лек антиминералокортикоиден ефект.

Проведени са две многоцентрови, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на дроспиренон/етинилестрадиол при жени с умерено акне вулгарис.

След шест месеца лечение, в сравнение с плацебо, дроспиренон/етинилестрадиол показва статистически значимо по-голямо намаление с 15,6% (49,3% спрямо 33,7%) при възпалителни лезии, 18,5% (40,6% спрямо 22,1%) при невъзпалителни лезии и 16,5% (44,6% спрямо 28,1%) на общия брой лезии. В допълнение, по-висок процент пациенти, 11,8% (18,6% спрямо 6,8%), показват оценка „чист“ или „почти чист“ по скалата за статична глобална оценка от изследователя (Investigator's Static Global Assessment, ISGA).

5.2 Фармакокинетични свойства

• Дроспиренон

Абсорбция

Перорално прилаганият дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максималните концентрации на активното вещество в серума от около 38 pg/ml се достигат около 1-2 часа след еднократно поглъщане. Бионаличността е между 76 и 85%. Едновременният прием на храна няма влияние върху бионаличността на дроспиренон.

Разпределение

След перорално приложение серумните нива на дроспиренон намаляват с терминален полуживот от 31 часа. Дроспиренон се свързва със серумния албумин и не се свързва със свързващия половия хормон глобулин (SHBG) или с кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5% от общите серумни концентрации на активното вещество присъстват като свободен стероид. Индуцираното от етинилестрадиол увеличение на SHBG не влияе на свързването на дроспиренон със серумните протеини. Средният привиден обем на разпределение на дроспиренон е $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Биотрансформация

Дроспиренон се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселата форма на дроспиренон, генерирана от отварянето на лактонния пръстен, и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, образуван чрез редукция и последващо сулфатиране. Дроспиренон също е подложен на окислителен метаболизъм, катализиран от CYP3A4. *In vitro* дроспиренон е способен да инхибира слабо до умерено цитохром P450 ензимите CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Скоростта на метаболитния клирънс на дроспиренон в серума е $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фекалиите и урината при скорост на екскреция от около 1,2 до 1,4. Полуживотът на метаболитната екскреция с урината и фекалиите е около 40 часа.

Равновесни състояния

По време на цикъла на лечение, максималните равновесни концентрации на дроспиренон в серума от около 70 pg/ml се достигат след около 8 дни на лечение. Серумните нива на дроспиренон се натрупват с фактор от около 3 като следствие от съотношението на терминалния полуживот и интервала на дозиране.

Специални популации



Ефекти при бъбречно увреждане

Равновесните нива на дроспиренон в серума при жени с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr} , 50-80 ml/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон са средно с 37% по-високи при жени с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} , 30-50 ml/min) в сравнение с тези при жени с нормална бъбречна функция. Лечението с дроспиренон също се понася добре от жени с леко и умерено бъбречно увреждане. Лечението с дроспиренон не показва клинично значим ефект върху серумната концентрация на калий.

Ефекти при чернодробно увреждане

При проучване с еднократна доза пероралният клирънс (CL/F) спада приблизително с 50% при доброволци с умерено чернодробно увреждане в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. Наблюдаваният спад в клирънса на дроспиренон при доброволци с умерено чернодробно увреждане не води до видима разлика по отношение на серумните концентрации на калий. Дори при наличие на диабет и едновременно лечение със спиронолактон (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не се наблюдава повишаване на серумните концентрации на калий над горната граница на нормалния диапазон. Може да се заключи, че дроспиренон се понася добре при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (B по Child-Pugh).

Етнически групи

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол между японки и жени от бялата раса.

• **Етинилестрадиол**

Абсорбция

Перорално приложеният етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно. Пикови серумни концентрации от около 33 pg/ml се достигат в рамките на 1 - 2 часа след еднократна перорално приложена доза. Абсолютната бионаличност в резултат на пресистемна конюгация и метаболизма на първо преминаване е приблизително 60%. Едновременният прием на храна намалява бионаличността на етинилестрадиол при около 25% от изследваните лица, докато в останалите не се наблюдава промяна.

Разпределение

Нивата на етинилестрадиол в серума намаляват в две фази, терминалната диспозиционна фаза се характеризира с време на полуживот от приблизително 24 часа. Етинилестрадиол се свързва силно, но неспецифично със серумния албумин (приблизително 98,5%) и предизвиква повишаване на серумните концентрации на свързващия половия хормон глобулин (SHBG) и кортикоид свързващия глобулин (CBG). Определен е привиден обем на разпределение от около 5 l/kg.

Биотрансформация

Етинилестрадиол претърпява значителен метаболизъм при първо преминаване през червата и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира главно чрез ароматна хидроксилиране, но се формира голямо разнообразие от хидроксилирани и метилирани метаболити, които присъстват като свободни метаболити и като конюгати с глюкорониди и сулфати. Скоростта на метаболитния клирънс на етинилестрадиол е 5 ml/min/kg.

In vitro етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, както и базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в значителна степен в непроменена форма. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират при съотношение на урина към жлъчка. Времето на полуживот на метаболитната екскреция е около 1 ден.



Равновесни състояния

Равновесни състояния се достигат през втората половина на цикъла на лечение и серумните нива на етинилестрадиол се натрупват с фактор от около 2,0 до 2,3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол се ограничават до тези, свързани с утвърденото фармакологично действие. По-специално, проучвания на репродуктивната токсичност показват ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, които се считат за видово специфични. При експозиции, надвишаващи тези при употребата на дроспиренон/етинилестрадиол, ефектите върху половата диференциация се наблюдават при плъхове, но не и при маймуни. Проучвания за оценка на риска за околната среда показват, че етинилестрадиол и дроспиренон могат да представляват потенциален риск за водната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Активни филмирани таблетки (розови):

Сърцевина на таблетката:

лактоза монохидрат;
нишесте, прежелатинизирано;
повидон;
кроскармелоза натрий;
полисорбат 80;
магнезиев стеарат;

Покритие:

Орадру II розов (поливинилов алкохол-частично хидролизиран, титанов диоксид (E 171), макрогол, талк, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172))

Неактивни филмирани таблетки (бели):

Сърцевина на таблетката:

лактоза безводна;
повидон;
магнезиев стеарат.

Покритие:

Орадру II бяло (поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол, талк)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Три (3) години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери.

Всеки блистер съдържа 24 розови активни филмирани таблетки в 1-ви, 2-ри, 3-ти и 4-ти ред, и 4 бели плацебо филмирани таблетки в ред 4.

Картонената кутия съдържа един блистер с 28 таблетки (24 розови и 4 бели таблетки), самозалепваща се лента със 7 дни от седмицата и листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alkaloid - INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Словения
тел.: +386 1 300 42 90
факс: +386 1 300 42 91
е-маил: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2020

