

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rosanne 0,03 mg/3mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,03 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 62 mg laktoza hidrat

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, okrugle, filmom obložene tablete, promjera 5,6 – 5,8 mm i debljine 3,5 mm +/- 0,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako se uzima Rosanne

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme, s nešto tekućine ako je potrebno, prema redosljedu navedenom na pakiranju. Dnevno se uzima po jedna tableta tijekom 21 uzastopan dan. Tablete iz svakog sljedećeg pakiranja počinju se uzimati nakon sedmodnevnog razdoblja u kojem se ne uzimaju tablete i tijekom kojeg dolazi do krvarenja. Krvarenje obično počinje dva ili tri dana nakon uzimanja posljednje tablete i ne mora završiti prije početka uzimanja sljedećeg pakiranja.

Kako započeti uzimanje Rosanne

- Ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi (u prošlom mjesecu)

Uzimanje tableta treba započeti prvog dana ženina prirodnog ciklusa (tj. prvog dana menstruacijskog krvarenja).

- Prelazak s drugog kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera

Žena treba započeti uzimati Rosanne na dan nakon uzimanja posljednje tablete koja sadrži djelatnu tvar prethodno uzimanog kombiniranog hormonskog kontraceptiva, ali najkasnije na dan nakon razdoblja neuzimanja tableta ili uzimanja placebo tableta prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva. U slučajevima kada je korišten vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena treba započeti uzimati Rosanne na dan njihova uklanjanja ili najkasnije u vrijeme njihove sljedeće primjene.

- Prelazak sa sredstava zaštite od začeća koja sadrže samo progesteron (tableta koja sadrži samo progesteron, injekcija, implantant) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta progesteron

Žena može prijeći bilo koji dan s tableta koje sadrže samo progesteron na Rosanne (s implantata ili IUS-a na dan njegova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali se u svim ovim slučajevima treba savjetovati o primjeni dodatne mehaničke metode zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može s uporabom započeti odmah. U tom slučaju ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Žene treba savjetovati da s uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati da primijeni dodatne mehaničke metode zaštite tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ukoliko je došlo do spolnog odnosa, valja isključiti trudnoću prije početka uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili žena treba sačekati prvu mjesečnicu.

Za žene koje doje, vidjeti dio 4.6.

Postupak u slučaju propuštenih tableta

Ako žena kasni s uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeće tablete treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupak zbog propuštanja uzimanja tableta je određen s dva osnovna pravila:

1. uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto dulje od 7 dana.
2. potrebno je 7 dana neprekinutog uzimanja tableta da bi se održala odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

Prema navedenom, u svakodnevnoj praksi se savjetuje sljedeće:

- Prvi tjedan

Žena treba uzeti posljednju tabletu koju je propustila čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dviju tableta istodobno. Nakon toga treba nastaviti s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno je potrebno koristiti mehaničku zaštitu, primjerice kondom, tijekom sljedećih 7 dana. Ako je žena imala spolni odnos u prethodnih 7 dana, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što je više propuštenih tableta i što je vrijeme propuštanja njihovog uzimanja bliže razdoblju kada se ne uzimaju tablete, to je veća mogućnost trudnoće.

- Drugi tjedan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dviju tableta istodobno. Nakon toga treba nastaviti s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete u 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe za posebnim dodatnim mjerama kontracepcije.

Međutim, ako je propustila uzeti više od 1 tablete, ženu treba savjetovati da primjeni dodatne mjere kontracepcije tijekom sljedećih 7 dana.

- Treći tjedan

Rizik smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta, smanjena kontracepcijska zaštita još može biti spriječena. Uz pridržavanje bilo koje od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete u 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti. Ako to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od ove dvije opcije te da u sljedećih 7 dana primijeni i dodatne mjere kontracepcije.

1. Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dviju tableta istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje lijeka treba započeti uzimati odmah nakon što se prethodno potroši, bez prekida u uzimanju između dva pakiranja. Krvarenje vjerojatno neće nastupiti dok se ne potroše tablete iz drugog pakiranja, ali se tijekom uzimanja tih tableta može javiti oskudno točkasto ili probojno krvarenje.
2. Ženi se također može savjetovati da prekine uzimanje tableta iz pakiranja koje upravo koristi. Zatim treba nastaviti s razdobljem neuzimanja tableta do 7 dana, uključujući i dane kada je propustila uzeti tablete te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tablete i nakon toga nema pojave krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju probavnih poremećaja

U slučaju težih probavnih tegoba (npr. povraćanje ili proljev), apsorpcija lijeka može biti nepotpuna, pa je potrebno primijeniti dodatne mjere kontracepcije. Ako se povraćanje javi 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete, novu (zamjensku) tabletu treba uzeti čim prije. Ako je moguće, novu tabletu treba uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 12 sati, može se primijeniti savjet iz dijela 4.2. "Postupak u slučaju propuštenih tableta". Ako žena ne želi mijenjati redoviti raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugog pakiranja.

Kako odgoditi mjesečnicu

Da bi odgodila mjesečnicu, žena treba nastaviti uzimati sljedeće blister pakiranje Rosanne preskačući razdoblje kada ne uzima tablete. Nastup mjesečnice se može odgoditi koliko god se želi sve do kraja uzimanja tableta iz drugog pakiranja. Tijekom razdoblja odgađanja, žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje Rosanne ponovo počinje nakon uobičajenog razdoblja neuzimanja tableta.

Da bi promijenila dan u tjednu kada dobiva mjesečnicu prema trenutnom rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати predstojeće razdoblje neuzimanja tableta za koliko god dana želi. Što je razdoblje kraće, to je veći rizik da neće doći do krvarenja i da će žena imati probojna i točkasta krvarenja tijekom uzimanja drugog pakiranja lijeka (kao i u slučaju odgađanja mjesečnice).

Dodatne informacije za posebne populacije

Djeca i adolescenti

Lijek Rosanne je indiciran samo nakon menarhe. Na temelju epidemioloških podataka prikupljenih na više od 2000 adolescentica mlađih od 18 godina, nema podataka koji ukazuju da su sigurnost i djelotvornost drugačije od onih poznatih u žena starijih od 18 godina.

Način primjene

Oralno.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smiju se uzimati u slučaju bilo kojeg od navedenih stanja. Ako se bilo koje navedeno stanje pojavi prvi put tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4.)
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.)
- prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- teška bolest jetre, postojeća ili u anamnezi, u kojoj se vrijednosti funkcije jetre nisu normalizirale
- teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- tumori jetre, postojeći ili u anamnezi (dobročudni ili zloćudni)
- dijagnosticirane ili suspektne zloćudne bolesti uvjetovane spolnim hormonima (npr. spolnih organa ili dojki)
- vaginalno krvarenje neutvrđenog uzroka
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Rosanne 0,03 mg/3mg filmom obložene tablete kontraindicirane su za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, (vidjeti dio 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

- Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti Rosanne.
- U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu Rosanne.
- Ako postoji sumnja ili se potvrdi rizik od VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. U slučaju da je antikoagulantna terapija počela, mora se primijeniti prikladna zamjenska metoda kontracepcije s obzirom na teratogenost antikoagulantnih lijekova (kumarini).
- Poremećaji cirkulacije.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

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

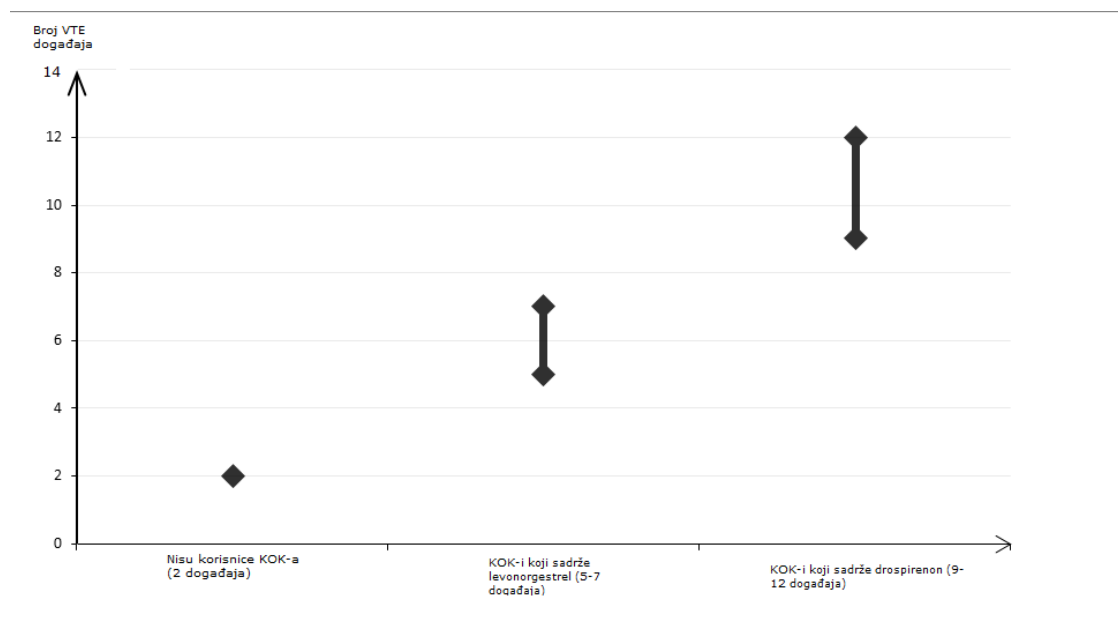
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

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

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

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

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



¹ Navedene incidencije su procijenjene iz ukupnih podataka epidemioloških studija, uz primjenu relativnog rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja točka raspona od 5-7 na 10,000 žena-godina, na osnovi relativnog rizika za KHK-e koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja od približno 2,3 do 3,6.

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

Čimbenici rizika za VTE

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

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

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena Rosanne nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.

Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života

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

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

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

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

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

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

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

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

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

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

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

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Lijek Rosanne je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze

(vidjeti dio 4.3.). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

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

Simptomi ATE

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

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

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

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

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

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

• Tumori

U nekim epidemiološkim studijama nađen je povećan rizik od nastanka karcinoma cerviksa maternice u žena koje dulje vrijeme uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (više od 5 godina), ali i dalje postoje

nesuglasice o tome u kojoj se mjeri taj nalaz može pripisati utjecaju seksualnog ponašanja i drugih čimbenika kao što su infekcije humanim papiloma virusom (HPV).

Meta analiza provedena na 54 epidemiološke studije pokazala je da postoji blago povećani relativni rizik (RR=1,24) za karcinom dojke u žena koje upravo uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive. Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mladih od 40 godina, taj dodatni broj dijagnoza karcinoma dojke u trenutnih i donedavnih korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva je malen u odnosu na opći rizik za karcinom dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaze o uzročnosti. Zapaženi obrazac povećanja rizika može biti povezan s ranije dijagnosticiranim karcinomom dojke u žena koje su koristile kombinirane hormonske kontraceptive, biološkim posljedicama hormonskih kombiniranih kontraceptiva ili s oboje. Karcinomi dojke dijagnosticirani u žena koje su koristile kombinirane hormonske kontraceptive su obično u manje klinički uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani u žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima, u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni tumori jetre su zapaženi još rjeđe. U pojedinačnim slučajevima, ti tumori su uzrokovali po život opasna abdominalna krvarenja. Tumor jetre treba razmotriti kod diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem dijelu abdomena, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu u žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive.

Uz primjenu većih doza kombiniranih hormonskih kontraceptiva (50 µg etinilestradiola) smanjen je rizik za karcinom endometrija i jajnika. Odnosi li se to i na niže doze kombiniranih hormonskih kontraceptiva, tek se treba potvrditi.

- **Povišenje ALT-a**

Tijekom kliničkih ispitivanja s bolesnicima koji su liječeni zbog hepatitis C infekcije (HCV) lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir s ili bez ribavirina, povišenje vrijednosti transaminaze (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti zabilježeno je značajno češće kod žena koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (vidjeti dio 4.3. i 4.5.).

- **Ostala stanja**

Progesteronska komponenta u tabletama Rosanne je antagonist aldosterona i šteti kalij. U većini slučajeva se ne očekuje porast koncentracije kalija. Ipak, u kliničkom ispitivanju u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, koje su uz drospirenon istovremeno uzimale i lijekove koji štede kalij, koncentracija kalija u serumu je blago ali ne i značajno porasla. Zato se preporučuje kontrola serumskog kalija tijekom prvog ciklusa terapije u bolesnica s renalnom insuficijencijom čija je razina kalija u serumu prije terapije bila na gornjoj referentnoj granici, a posebno ako dodatno koriste lijekove koji štede kalij. Vidjeti također dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili s obiteljskom anamnezom hipertrigliceridemije, mogu imati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnog tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive, klinički značajna povišenja krvnog tlaka su rijetka. Samo je u tim rijetkim slučajevima opravdan trenutni prekid primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Ako tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva kod bolesnica s prethodno postojećom hipertenzijom, kontinuirano povišenje vrijednosti krvnog tlaka ili značajan porast krvnog tlaka ne reagira zadovoljavajuće na antihipertenzivnu terapiju, primjenu kombiniranog hormonskog kontraceptiva treba odmah prekinuti. Kada se procjeni prikladnim, može se nastaviti s primjenom hormonskih kombiniranih kontraceptiva ako se vrijednost krvnog tlaka normalizirala uz antihipertenzivnu terapiju.

U trudnoći i kod primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva nije potvrđen: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, žučni kamenci, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitički uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Kod žena s hereditarnim angioedemom, primjena egzogenih estrogena može potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili kronični poremećaj funkcije jetre mogu zahtijevati prekid kombiniranih hormonskih kontraceptiva sve dok se pokazatelji jetrenih funkcija ne normaliziraju. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su se ranije javili tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih hormona (steroida), zahtijeva prekid primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi promjene terapije kod žena s dijabetesom koje uzimaju nisko dozirane kombinirane hormonske kontraceptive (koji sadrže <0,05 mg etinilestradiola). Ipak, bolesnice s dijabetesom treba pomno nadzirati, osobito tijekom rane primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa je prijavljeno tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

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

Kloazme se mogu pojaviti povremeno, pogotovo kod žena koje su takve promjene imale u trudnoći. Žene sklone kloazmama trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju za vrijeme primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Svaka tableta sadrži 62 mg laktoze. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom koje su na dijete bez laktoze moraju ovu količinu uzeti u obzir.

Medicinski pregled/savjetovanje

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

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Smanjena učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2.), probavnih smetnji (vidjeti dio 4.2.) i istovremene primjene drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Smanjena kontrola ciklusa

Kod primjene svih kombiniranih hormonskih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), pogotovo tijekom prvih mjeseci uporabe. Zbog toga procjena bilo kojeg nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od otprilike tri ciklusa.

Ako se nepravilna krvarenja nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, tada treba razmotriti nehormonske uzroke te propisati odgovarajuće dijagnostičke postupke kako bi se isključile maligne bolesti ili trudnoća. To može uključivati i kiretažu.

U nekih se žena krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tableta. Ako se kombinirani hormonski kontraceptivi uzimaju u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2., malo je vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako kombinirani hormonski kontraceptivi nisu uzimani u skladu s uputama prije prvog izostanka krvarenja ili ako se nisu pojavila dva krvarenja, treba isključiti mogućnost trudnoće prije nastavka uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je proučiti upute o lijekovima koji se koriste istodobno kako bi se ustanovile moguće interakcije.

- Utjecaj drugih lijekova na Rosanne

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

Postupanje

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

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime moraju privremeno primjenjivati mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije dodatno uz kombinirane oralne kontraceptive. Mehanička metoda zaštite mora se primjenjivati tijekom cijelog vremena liječenja konkomitantnim lijekom te 28 dana nakon prekida liječenja. Ukoliko se liječenje nastavi nakon uzimanja posljednje aktivne tablete iz pakiranja kombiniranog oralnog kontraceptiva, placebo tablete moraju se baciti te odmah treba nastaviti s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva iz sljedećeg pakiranja.

Dugotrajno liječenje

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

Ove su interakcije zabilježene u literaturi:

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

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

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva:

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

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

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

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

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

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

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

- Utjecaj Rosanne na druge lijekove

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

Ispitivanja inhibicije *in vitro* i ispitivanja interakcija *in vivo* u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin i midazolam kao marker supstrate pokazala su da interakcije drospirenona u dozi od 3 mg s metabolizmom drugih lijekova posredovanog citokromom P450 nisu vjerojatne.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata enzima CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povišenja koncentracije u plazmi.

- Ostali oblici interakcija

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

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna upotreba lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, s ili bez ribavirina može povećati rizik za porast ALT-a (vidjeti dio 4.3. i 4.4.). Stoga, korisnice Rosanne 0,03 mg/3mg filmom obloženih tableta moraju koristiti zamjensku metodu kontracepcije (npr. kontracepciju samo s progestagenom ili nehormonske metode) prije započinjanja liječenja s ovom kombinacijom lijekova. Rosanne 0,03 mg/3mg filmom obložene tablete mogu se ponovno početi uzimati 2 tjedna nakon završetka liječenja s ovom kombinacijom lijekova.

- Laboratorijski testovi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rosanne nije indicirana tijekom trudnoće.

Ako dođe do trudnoće za vrijeme uzimanja Rosanne, treba odmah prekinuti njezino korištenje. Opširna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećan rizik nastanka prirodnih mana u djece rođene od majki koje su uzimale kombinirane hormonske kontraceptive prije trudnoće niti teratogeni učinak kada su kombinirani hormonski kontraceptivi uzimani nenamjerno tijekom rane trudnoće.

Ispitivanja provedena na životinjama su dokazala nuspojave tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 5.3.). Na osnovi tih podataka, nuspojave zbog hormonskog djelovanja aktivnih tvari ne mogu biti isključene. Ipak, opće iskustvo s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva tijekom trudnoće nije dokazalo štetan učinak u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni Rosanne tijekom trudnoće su vrlo ograničeni da bi se moglo zaključiti o negativnom utjecaju Rosanne na trudnoću, zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Za sada, nema dostupnih relevantnih epidemioloških podataka.

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

Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka i promijene njegov sastav. Zato uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva općenito nije preporučljivo za vrijeme dojenja. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili drugih metabolita mogu biti izlučene u majčinom mlijeku za vrijeme uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Te količine mogu imati učinak na dijete.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima. Nisu primijećeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i na rad sa strojevima kod osoba koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive.

4.8. Nuspojave

Za ozbiljne nuspojave kombiniranih hormonskih kontraceptiva vidjeti dio 4.4.

Sljedeće nuspojave su primijećene za vrijeme uzimanja Rosanne.

Organski sustav	Učestalost nuspojava		
	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1000 do <1/100	Rijetko ≥1/10000 do <1/1000
Poremećaji			preosjetljivost,

imunološkog sustava			astma
Psijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje	povećanje libida, smanjenje libida	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija
Krvožilni poremećaji	migrena	hipertenzija, hipotenzija	venska tromboembolija (VTE) arterijska tromboembolija (ATE)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, proljev	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		akne, ekcem, svrbež, alopecija	nodozni eritem, multiformni eritem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	menstrualni poremećaji, krvarenje između mjesečnica, bol u dojkama, osjetljivost dojki, vaginalni iscjedak, vaginalna kandidijaza	povećanje dojki, vaginalna infekcija	iscjedak iz dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		zadržavanje tekućine, povećanje težine, smanjenje težine	

Opis odabranih nuspojava

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

Sljedeće ozbiljne nuspojave su prijavljene u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive, a koji su navedeni u dijelu 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza:

- venska tromboembolija
- arterijska tromboembolija
- hipertenzija
- tumori jetre
- pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva nije potvrđena : Chronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, miomi uterusa, porfirija, sistemski lupus eritematodes, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitički uremijski sindrom, kolestatska žutica.
- kloazma
- akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva dok se markeri jetrene funkcije ne vrate u raspon normalnih vrijednosti.
- kod žena s hereditarnim angioedemom, primjena egzogenih estrogena može potaknuti ili pogoršati simptome angioedema.

Učestalost dijagnosticiranih karcinoma dojke je vrlo blago povišena u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive. Obzirom da je karcinom dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, taj dodatni

broj je malen u odnosu na opći rizik karcinoma dojke. Nije poznata uzročno posljedična povezanost s kombiniranim hormonskim kontraceptivima. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.3. i 4.4.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Do sada nema iskustava o predoziranju s Rosanne. Na osnovi općeg iskustva s kombiniranim hormonskim kontraceptivima, simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja tabletama s djelatnim tvarima su: mučnina, povraćanje te, u mladih djevojaka, blago vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja i liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina (ATK): spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progesteroni i estrogeni, fiksna kombinacija
ATK oznaka: G03AA12

Pearl Indeks zakazivanja postupka: 0,09 (gornja granica 95% intervala pouzdanosti: 0,32).

Ukupni Pearl Indeks (zakazivanje postupka + zakazivanje bolesnika): 0,57 (gornja granica 95% intervala pouzdanosti: 0,90).

Kontracepcijski utjecaj Rosanne zasniva se na međudjelovanju različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibitori ovulacije i promjene endometrija.

Rosanne je kombinirani hormonski kontraceptiv, koji sadrži etinilestradiol i progestogen drospirenon. U terapijskim dozama, drospirenon također posjeduje antiandrogenu i blagu antimineralokortikoidnu aktivnost. Ne posjeduje estrogensku, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Zato je farmakološki profil drospirenona vrlo sličan prirodnom progesteronu.

Klinička ispitivanja ukazuju da blaga antimineralokortikoidna svojstva Rosanne rezultiraju blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Drospirenon

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira. Maksimalne koncentracije djelatne tvari u serumu od približno 38 ng/ml postižu se 1 do 2 sata nakon pojedinačnog uzimanja. Bioraspoloživost se kreće između 76 i 85%. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost drospirenona.

Distribucija

Nakon oralne primjene, koncentracija drospirenona u serumu se smanjuje uz terminalno poluvrijeme od 31 sat.

Drospirenon se veže za albumine u serumu, a ne veže se za globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili na globulin koji veže kortikoide (CBG). Samo 3 do 5% ukupne koncentracije djelatne tvari u serumu je prisutno kao slobodni steroid. Etinilestradiol - inducirano povišenje SHBG-a ne utječe na vezanje drospirenona na serumske proteine. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije drospirenona iznosi približno $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u plazmi iznosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se nepromijenjen izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona se izlučuju fecesom i urinom u omjeru oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme izlučivanja metabolita u urinu i fecesu iznosi približno 40 sati.

Uvjeti uravnoteženog stanja (steady-state)

Tijekom terapijskog ciklusa, maksimalna koncentracija drospirenona u uravnoteženom stanju iznosi oko 70 ng/ml nakon otprilike 8 dana primjene. Razine drospirenona u serumu se kumuliraju uz faktor 3, kao posljedica omjera terminalnog poluvremena i intervala doziranja.

Posebne populacije

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Razine drospirenona u stanju uravnotežene koncentracije u žena s blagim stupnjem oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina CLcr 50-80 ml/min) se mogu usporediti s učinkom u žena s normalnom bubrežnom funkcijom. Razine drospirenona u serumu bile su prosječno 37% više u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 30-50 ml/min) u usporedbi sa ženama s normalnom bubrežnom funkcijom. Liječenje drospirenonom su dobro podnosile žene s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega. Liječenje drospirenonom nije značajno utjecalo na koncentraciju kalija u serumu.

Učinak oštećenja funkcije jetre

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, oralni klirens (CL/F) je bio smanjen za približno 50% u ispitanica s umjereno oštećenom funkcijom jetre u usporedbi s ispitanicama s normalnom jetrenom funkcijom. Zapaženo smanjenje klirensa drospirenona u ispitanica s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije znatno utjecalo na koncentracije kalija u serumu. Čak i kod prisutnosti dijabetesa i istovremenog liječenja spironolakonom (dva čimbenika koja mogu dovesti do hiperkalijemije) nije zabilježeno povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje referentne vrijednosti. Može se zaključiti da bolesnice s blagim i umjerenim stupnjem oštećenja funkcije jetre dobro podnose drospirenon (Child-Pugh B).

Etničke skupine

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između Japanki i bjelkinja.

Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol se brzo i potpuno apsorbira nakon ingestije. Nakon primjene 30µg, vršna koncentracija u plazmi od 100 pg/ml postiže se tijekom 1-2 sata nakon ingestije. Etinilestradiol podliježe opsežnom

metabolizmu prvog prolaza, koji se znatno razlikuje između pojedinih osoba. Apsolutna bioraspodijeljenost iznosi približno 45%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije etinilestradiola iznosi 5 l/kg. Za proteine plazme veže se približno 98%. Etinilestradiol inducira sintezu SHBG i CBG u jetri. Za vrijeme primjene 30 µg etinilestradiola koncentracija SHBG u plazmi raste od 70 do oko 350 nmol/l. Etinilestradiol prolazi u majčino mlijeko u malim količinama (0,02% doze).

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

Etinilestradiol se u nepromjenjenom obliku ne izlučuje u znatnim količinama. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju urinom i žuči u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi približno 1 dan. Poluvrijeme eliminacije je 20 sati.

Uvjeti uravnoteženog stanja (steady-state)

Uvjeti uravnoteženog stanja se postižu tijekom druge polovice terapijskog ciklusa. Razine etinilestradiola u serumu se nakupljaju uz faktor od približno 1,4 do 2,1.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima provedenim na pokusnim životinjama učinci drospirenona i etinilestradiola su bili u skladu s već poznatim farmakološkim djelovanjem. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su pokazala embriotoksične i fetotoksične učinke u životinja za koje se smatra da su specifični za vrstu. Pri izloženosti većim dozama od onih koje primaju korisnici Rosanne, zabilježeni su učinci na diferencijaciju spola u fetusa štakora, ali ne i u majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
krospovidon
povidon
polisorbat 80
magnezijev stearat.

Ovojnica

Poli(vinilni) alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

21 (1x21) filmom obložena tableta u PVC/PVDV/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o, Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-890097735

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.08.2012./08.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2018.