

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Midiana 3 mg/0,03 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg drospirenona i 0,03 mg etinilestradiola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 48,17 mg laktoze hidrata i 0,070 mg sojina lecitina.

Filmom obložene placebo (neaktivne) tablete:
Tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 37,26 mg bezvodne laktoze i 0,003 mg boje *sunset yellow*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Aktivna tableta je bijela ili gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, promjera približno 6 mm. Na jednoj strani je utisnuta oznaka "G63", a druga strana je bez oznake.

Placebo tableta je zelena, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera približno 6 mm, bez utisnutih oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene: peroralna primjena.

Doziranje

Kako uzimati Midiana tablete

Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, ako je potrebno s malo tekućine, redosljedom prikazanim na blister pakiranju. Tablete se uzimaju kontinuirano. Uzima se jedna tableta na dan tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz svakog sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan

nakon uzimanja posljednje tablete iz prethodnog pakiranja. Prijelomno krvarenje obično nastupa 2 do 3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta i možda neće završiti prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

Kako početi uzimati Midiana tablete

- *Ako žena prethodno nije uzimala hormonske kontraceptive (u prethodnom mjesecu)*
Žena mora početi uzimati tablete prvoga dana svog prirodnog ciklusa (tj. prvoga dana menstrualnog krvarenja).
- *Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster)*
Poželjno je da žena počne uzimati Midiana tablete dan nakon što uzme posljednju aktivnu tabletu (posljednju tabletu koja sadrži djelatne tvari) svog prethodnog KOK-a, a najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja bez uzimanja tableta ili razdoblja uzimanja placebo tableta iz pakiranja prethodnog KOK-a.
Ako je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, poželjno je da počne uzimati Midiana tablete na dan kada ukloni vaginalni prsten ili transdermalni flaster, a najkasnije na dan sljedeće predviđene primjene.
- *Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (tableta, injekcija ili implantat koji sadrže samo progestagen) ili intrauterinog sustava koji oslobađa progestagen (engl. intrauterine system, IUS)*
Žena može prijeći s tableta koje sadrži samo progestagen na Midiana tablete bilo koji dan (s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, a s injekcijskog kontraceptiva na dan kada bi trebala primiti sljedeću injekciju), ali joj u svakom od ovih slučajeva treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta koristi i dodatno mehaničku metodu kontracepcije.
- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće*
Žena može odmah početi uzimati tablete. U tom slučaju ne mora koristiti dodatne kontracepcijske mjere.
- *Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće*
Ženi treba savjetovati da počne uzimati tablete 21. - 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Ako započne kasnije, treba joj savjetovati da tijekom prvih 7 dana koristi dodatno mehaničku metodu kontracepcije. Međutim, ako je žena već imala spolni odnos, potrebno je isključiti trudnoću ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu prije nego što počne uzimati KOK.

Za informacije o dojiljama vidjeti dio 4.6.

Što učiniti u slučaju propuštanja tableta

Zelene tablete u blisteru su placebo tablete pa se njihovo propuštanje može zanemariti. Međutim, treba ih baciti kako bi se izbjeglo nehotično produljenje razdoblja uzimanja placebo tableta. Sljedeći savjeti odnose se samo na propuštene bijele, aktivne tablete:

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti uzimati ostale tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Kod postupanje u slučaju propuštanja tableta može se voditi sljedećim dvama osnovnim pravilima:

1. uzimanje tableta se nikada ne smije prekinuti na dulje od 7 dana
2. potrebno je 7 dana uzimati tablete, bez prekida, kako bi se postigla odgovarajuća supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnik.

U skladu s time, u svakodnevnoj se praksi mogu dati sljedeći savjeti:

- 1. tjedan
Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Osim toga, tijekom sljedećih 7 dana mora koristiti i mehaničku metodu kontracepcije, poput prezervativa. Ako je u prethodnih 7 dana došlo do spolnog odnosa, mora se razmotriti mogućnost trudnoće. Što je više tableta žena propustila uzeti i što su one bliže razdoblju uzimanja placebo tableta, to je veći rizik od trudnoće.
- 2. tjedan
Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Ako je žena uzimala tablete na pravilan način tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, ne mora poduzimati dodatne kontracepcijske mjere. Međutim, ako je propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da tijekom sljedećih 7 dana koristi i dodatnu kontracepciju.
- 3. tjedan
Rizik od smanjene pouzdanosti je neminovan zbog predstojećeg 7-dnevnog razdoblja uzimanja placebo tableta. Međutim, još je moguće spriječiti smanjenje kontracepcijske zaštite prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta. Ako se korisnica pridržava jedne od sljedećih dviju opcija, nema potrebe za korištenjem dodatnih kontracepcijskih mjera, pod uvjetom da je tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti sve tablete uzela na pravilan način. U protivnom se mora pridržavati prve od ovih dviju opcija i koristiti dodatnu kontracepciju tijekom sljedećih 7 dana.
 1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti 2 tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme, sve dok ne potroši sve aktivne tablete. Posljednjih 7 tableta koje su zelene boje (placebo tablete) mora baciti. Mora odmah početi uzimati tablete iz sljedećeg blister pakiranja. Nije vjerojatno da će korisnica imati prijelomno krvarenje dok ne potroši sve aktivne tablete iz drugog pakiranja, ali može imati točkasto ili probojno krvarenje tijekom uzimanja tih tableta.
 2. Ženi se može savjetovati i da prestane uzimati aktivne tablete iz trenutnog blister pakiranja. Tada treba početi uzimati zelene placebo tablete, koje će uzimati tijekom najviše 7 dana, uključujući dane kada je propustila uzeti tablete. Zatim treba nastaviti s tabletama iz sljedećeg blister pakiranja.

Ako žena propusti uzeti tablete i nakon toga u razdoblju uzimanja placebo tableta ne dobije prijelomno krvarenje, mora se razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju probavnih smetnji

U slučaju teških probavnih smetnji (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija kontraceptiva možda će biti nepotpuna pa treba poduzeti dodatne kontracepcijske mjere. Ako unutar 3 – 4 sata nakon uzimanja aktivne tablete dođe do povraćanja, treba što prije uzeti novu aktivnu (zamjensku) tabletu. Ako je moguće, novu tabletu treba uzeti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja tablete. Ako prođe više od 12 sati, vrijede isti savjeti kao i za propuštene tablete, navedeni u odlomku 'Što učiniti u slučaju propuštanja tablete' u dijelu 4.2. Ako žena ne želi promijeniti uobičajen raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu (tablete) iz drugog blister pakiranja.

Kako odgoditi prijelomno krvarenje

Da bi odgodila mjesečnicu, žena treba nastaviti uzimati tablete iz drugog blister pakiranja Midiana tableta bez uzimanja placebo tableta iz trenutnog pakiranja. Produljenje se može nastaviti koliko god žena želi, sve dok ne potroši sve aktivne tablete u drugom pakiranju. Tijekom produljenja ciklusa žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje Midiana tableta nastavlja se nakon razdoblja uzimanja placebo tableta.

Kako bi pomaknula mjesečnicu na neki drugi dan u tjednu umjesto onoga na koji je navikla prema postojećem rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати nadolazeće razdoblje uzimanja placebo tableta za koliko god dana želi. Što je interval kraći, veći je rizik da žena neće imati prijelomno krvarenje i da će imati probojno i točkasto krvarenje tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja (baš kao i kod odgađanja mjesečnice).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Djeca i adolescenti

Primjena Midiana tableta indicirana je tek nakon menarhe. Na temelju epidemioloških podataka prikupljenih u više od 2000 adolescentica mlađih od 18 godina, nema dokaza koji bi ukazivali na to da se sigurnost i djelotvornost u toj mladoj dobnoj skupini razlikuju od onih primijećenih u žena starijih od 18 godina.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se koristiti ako je prisutno bilo koje od stanja navedenih u nastavku. Ako se bilo koje od tih stanja prvi put pojavi tijekom uzimanja KHK-a, njegova se primjena mora odmah obustaviti.

- Postojeća venska tromboembolija ili rizik 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), nedostatka antitrombina III, nedostatka proteina C i nedostatka proteina S
 - velik kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
 - visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Postojeća arterijska tromboembolija ili rizik 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 anamnezi ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
 - poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinskih protutijela, lupus antikoagulansa)
 - 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
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi, sve dok se vrijednosti parametara jetrene funkcije ne normaliziraju
- Teška insuficijencija bubrega ili akutno zatajenje bubrega
- Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u anamnezi (dobročudni ili zloćudni)
- Potvrđen nalaz ili sumnja na zloćudne tumore osjetljive na spolne steroide (npr. na spolnim organima ili dojčkama)
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Midiana s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti dijelove 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 Midiana tableta.
- 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 Midiana tableta.
- U slučaju sumnje na VTE ili ATE ili njihove potvrde, potrebno je prekinuti primjenu KHK-a. Ako se započinje antikoagulantna terapija, potrebno je uvesti neku drugu odgovarajuću kontracepciju zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarina).
- 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-a. Drugi lijekovi, kao što je Midiana, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da imaju najniži rizik od VTE-a treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom, kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE-a uz Midiana tablete i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE-a najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kada se KHK ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti i 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 drospirenolone njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6² žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

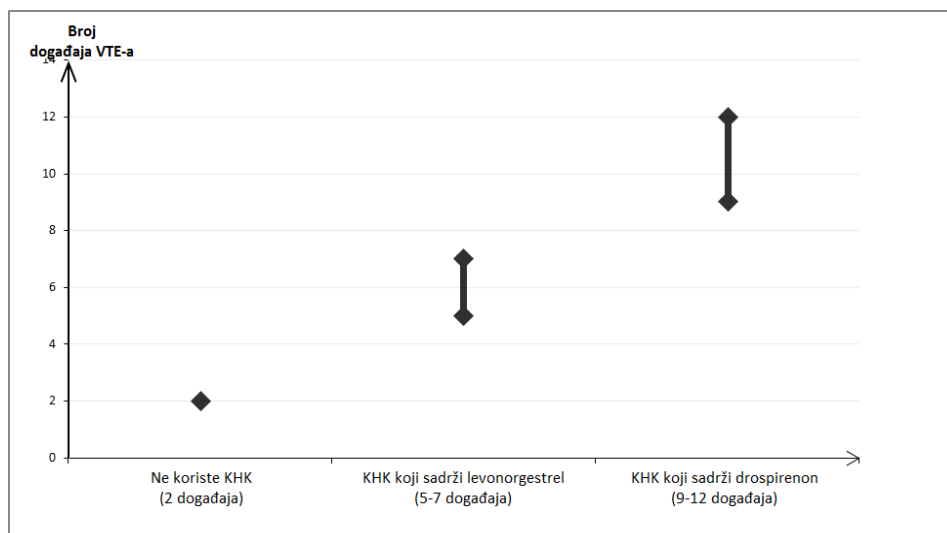
U oba slučaja, broj slučajeva VTE-a u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.

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

¹ Ove su incidencije procijenjene na temelju svih podataka iz epidemioloških ispitivanja, uz uporabu relativnih rizika za različite kontraceptive u usporedbi s KHK koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja točka raspona od 5 – 7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel u odnosu na njihovo neuzimanje od približno 2,3 do 3,6.

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



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

Čimbenici rizika za VTE

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

Midiana je kontraindicirana 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-a. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

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 u zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna ranije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena Midiana tableta nije unaprijed 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-om	Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitički 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 nastupu ili napredovanju venske tromboze.

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

Simptomi VTE-a (duboke venske tromboze i plućne embolije)

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

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadan nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja
- iznenadan kašalj koji može biti povezan s hemoptizom
- oštru bol u prsištu
- jaku ošamućenost ili omaglicu
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca

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

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojenost 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 može nastupiti 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). Midiana je kontraindicirana 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 negativnim, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

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 stogo 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 da se odmah prekid primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematodes

Simptomi ATE-a

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

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost u licu, ruci ili nozi, osobito na jednoj strani tijela
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili otežano razumijevanje
- iznenadne poteškoće s vidnom na jedno ili oba oka
- iznenadnu, tešku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka
- gubitak svijesti ili nesvjesticu, sa ili bez napadaja

Prolazni simptomi upućuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu

- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca

- Tumori

U nekim je epidemiološkim ispitivanjima prijavljen povećan rizik od raka vrata maternice u dugotrajnih korisnica KOK-a (> 5 godina), no i dalje je sporno u kojoj se mjeri ovaj nalaz može pripisati ometajućim učincima spolnog ponašanja i drugih čimbenika poput humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza podataka iz 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da žene koje trenutno koriste KOK imaju blago povećan relativan rizik (RR = 1,24) da im se dijagnosticira rak dojke. Taj dodatan rizik postupno se smanjuje tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile KOK malen je u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Ta ispitivanja nisu pružila dokaze uzročne povezanosti. Opaženi uzorak povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica KOK-a, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije obaju čimbenika. Rak dojke u žena koje su u bilo kojem razdoblju svog života uzimale KOK često se dijagnosticira u klinički manje uznapredovaloj fazi nego u žena koje nikada nisu koristile kombinirane oralne kontraceptive.

U rijetkim su slučajevima u korisnica KOK-a zabilježeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori uzrokovali po život opasna intraabdominalna krvarenja. Tumor jetre treba uzeti u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze kod pojave jake boli u gornjem dijelu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Kod primjene KOK-a s višim dozama djelatnih tvari (0,05 mg etinilestradiola) smanjuje se rizik od raka endometrija i jajnika. Još ostaje da se potvrdi odnosi li se to i na kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže niže doze djelatnih tvari.

- Ostala stanja

Progestagenska komponenta u ovom kontraceptivu je antagonist aldosterona koji štedi kalij. U većini se slučajeva ne očekuje porast koncentracije kalija. Međutim, u jednom je kliničkom ispitivanju došlo do blagog, ali ne i značajnog, povećanja serumske koncentracije kalija u nekih bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su drospirenon uzimale istodobno s lijekovima koji štede kalij. Stoga se preporučuje kontrolirati serumske koncentracije kalija tijekom prvog ciklusa primjene u žena s bubrežnom insuficijencijom čija je razina kalija u serumu prije primjene bila u gornjem dijelu referentnog raspona, osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij. Vidjeti i dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili hipertrigliceridemijom u obiteljskoj anamnezi mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa tijekom primjene KOK-a.

Iako su mala povišenja krvnog tlaka prijavljena u mnogih žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive, klinički značajni porasti su rijetki. Samo je u tim rijetkim slučajevima opravdano odmah prekinuti primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako tijekom primjene KOK-a u žena s otprije postojećom hipertenzijom stalno povišene vrijednosti krvnog tlaka ili značajno povišen krvni tlak ne odgovore adekvatno na liječenje antihipertenzivima, primjena KOK-a mora se obustaviti. Kada se to ocijeni primjerenim, primjena KOK-a može se nastaviti ako se liječenjem antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Tijekom trudnoće i primjene KOK-a prijavljeni su pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali ne može se donijeti zaključak o njihovoj povezanosti s primjenom KOK-a: žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom; žučni kamenci; porfirija; sistemski eritemski lupus; hemolitički uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogenu mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene KOK-a sve dok se pokazatelji jetrene funkcije ne vrata na normalne vrijednosti. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili pruritusa povezanog s kolestazom koji su prethodno nastupili tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih steroida zahtijeva obustavu primjene KOK-a.

Iako KOK mogže utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i podnošenje glukoze, nema dokaza da je potrebno mijenjati terapijski režim u žena sa šećernom bolešću koje koriste KOK s niskim dozama djelatnih tvari (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, žene sa šećernom bolešću potrebno je pažljivo nadzirati, osobito tijekom početnog razdoblja primjene KOK-a.

Kod primjene KOK-a prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Ponekad se može javiti kloazma, osobito u žena koje su imale kloazmu u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KOK.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Midiana tableta 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 Midiana tabletama 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 upute za korisnice te da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

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

Smanjena djelotvornost

Djelotvornost KOK-a može biti smanjena, npr. u slučaju propuštanja aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2), probavnih smetnji tijekom uzimanja aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2) ili istodobnog uzimanja lijekova (vidjeti dio 4.5).

Smanjena kontrola ciklusa

Neredovito krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje) se može javiti kod svih KOK-a, osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga procjena bilo kojeg neredovitog krvarenja ima smisla samo nakon razdoblja prilagodbe od približno tri ciklusa.

Ako neredovita krvarenja potraju ili uslijede nakon prethodnih redovitih ciklusa, potrebno je razmotriti nehormonske uzroke i poduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključile zloćudne bolesti ili trudnoća. Te mjere mogu uključivati i kiretažu.

U nekih žena može izostati prijelomno krvarenje tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta. Ako se KOK uzimao u skladu s uputama opisanima u dijelu 4.2, žena vjerojatno nije trudna. Međutim, ako se prije izostanka prvog prijelomnog krvarenja KOK nije uzimao prema uputama ili ako su izostala dva uzastopna prijelomna krvarenja, prije nastavka primjene KOK-a mora se isključiti trudnoća.

Povišene vrijednosti ALT- a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez

njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće bilježila u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Jedna aktivna filmom obložena tableta sadrži 48,17 mg laktoze hidrata, a jedna neaktivna filmom obložena tableta 37,26 mg bezvodne laktoze. Korisnice s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

Jedna aktivna filmom obložena tableta sadrži 0,070 mg sojina lecitina. Korisnice s preosjetljivošću na kikiriki ili soju ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

Filmom obložene placebo tablete sadrže boju *sunset yellow*, koje može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Potrebno je provjeriti informacije o lijekovima u istodobnoj primjeni kako bi se utvrdile moguće interakcije.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega može povećati rizik od povišenih vrijednosti ALT a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Stoga korisnice lijeka Midiana moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenom kombinacijom lijekova. Midiana se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimom.

Farmakokinetičke interakcije

- Utjecaj drugih lijekova na Midiana tablete

Moguće su interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomske enzime, što može dovesti do pojačanog klirensa spolnih hormona, koji za posljedicu može imati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije.

Liječenje

Indukcija enzima primjetna je već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično nastupa unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka primjene, indukcija enzima može se održati tijekom približno 4 tjedna.

Kratkoročno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime trebale bi uz KOK privremeno koristiti i mehaničku kontracepciju ili neku drugu metodu kontracepcije. Mehanička se kontracepcija mora koristiti tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene lijeka te još 28 dana nakon prestanka njegove primjene.

Ako istodobna primjena lijeka potraje i nakon razdoblja uzimanja aktivnih tableta iz trenutnog pakiranja KOK-a, placebo tablete se moraju baciti i odmah treba početi uzimati tablete iz sljedećeg pakiranja KOK-a.

Dugoročno liječenje

U žena koje se dugotrajno liječe lijekovima koji induciraju jetrene enzime preporučuje se neka druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije.

Lijekovi koji pojačavaju klirens KOK-a (smanjena djelotvornost KOK-a zbog indukcije enzima), npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za liječenje HIV infekcije ritonavir, nevirapin i efavirenz, a potencijalno i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet i pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Lijekovi s varijabilnim učincima na klirens KOK-a:

Kada se primjenjuju istodobno s KOK-ima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV-a, mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije estrogena ili progestagena. Neto učinak tih promjena može u nekim slučajevima biti klinički značajan.

Stoga je potrebno pročitati informacije o lijekovima za HIV/HCV koji se istodobno primjenjuju, kako bi se identificirale potencijalne interakcije i sve preporuke povezane s njima. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje se liječe inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Lijekovi koji smanjuju klirens KOK-a (inhibitori enzima):

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima i dalje je nepoznat. Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije estrogena, progestagena ili obiju tvari.

U ispitivanju višestrukih doza kombinacije drospirenona (3 mg/dan) / etinilestradiola (0,02 mg/dan), istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povećala je $AUC_{(0-24)}$ drospirenona 2,7 puta, a $AUC_{(0-24)}$ etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg/dan povećavaju plazmatske koncentracije etinilestradiola od 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istodobno s kombiniranim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- Utjecaj Midiana tableta na druge lijekove

KOK-i mogu utjecati na metabolizam nekih drugih lijekova. U skladu s time, koncentracije u plazmi i tkivu mogu se ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Ispitivanja interakcija *in vivo* u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao indikativni supstrat pokazala su da klinički značajna interakcija drospirenona u dozi od 3 mg s metabolizmom drugih lijekova u kojem posreduje citokrom P450 nije vjerojatna.

Klinički podaci ukazuju na to da etinilestradiol inhibira klirens supstrata za CYP1A2, što dovodi do blagog (npr. teofilin) ili umjerenog (npr. tizanidin) povećanja njihovih plazmatskih koncentracija.

- Drugi oblici interakcija

U korisnica bez bubrežne insuficijencije istodobna primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nije pokazala značajan učinak na serumsku koncentraciju kalija. Međutim, istodobna primjena Midiana tableta s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije se ispitivala. U tom je slučaju potrebno kontrolirati serumsku koncentraciju kalija tijekom prvog ciklusa primjene. Vidjeti i dio 4.4.

- Laboratorijske pretrage

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na nalaze nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, plazmatske vrijednosti proteina (nosača), npr. globulina koji vezuje kortikosteroide i udjela lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene najčešće ostaju

unutar granica normalnih laboratorijskih vrijednosti. Blago antimineralokortikoidno djelovanje drospirenona uzrokuje povećanje aktivnosti plazmatskog renina i plazmatskog aldosterona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena Midiana tableta nije indicirana u trudnoći.

Ako žena zatrudni tijekom primjene Midiana tableta, njihova se primjena mora odmah prekinuti. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu ukazala ni na povećan rizik od prirodnih mana u djece čije su majke uzimale KOK prije trudnoće niti na teratogen učinak kada se KOK nehotično uzimao tijekom trudnoće.

Istraživanja na životinjama pokazala su neželjene učinke tijekom skotnosti i laktacije (vidjeti dio 5.3). Na temelju podataka prikupljenih u životinja, ne mogu se isključiti nuspojave uzrokovane hormonskim djelovanjem djelatnih tvari. Međutim, općenito iskustvo s primjenom KOK-a tijekom trudnoće nije pružilo dokaze stvarnih štetnih učinaka u ljudi.

Dostupni podaci o primjeni Midiana tableta tijekom trudnoće previše su oskudni da bi omogućili donošenje zaključaka o negativnim učincima Midiana tableta na trudnoću i zdravlje ploda ili novorođenčeta. Do sada nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci.

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

Dojenje

KOK može utjecati na laktaciju jer može smanjiti količinu mlijeka i promijeniti njegov sastav. Stoga se primjena KOK-a načelno ne preporučuje sve do potpunog prestanka dojenja. Tijekom primjene KOK-a male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u majčino mlijeko. Te količine mogu utjecati na dijete.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U korisnica KOK-a nije primijećen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Za ozbiljne nuspojave u korisnica KHK-a vidjeti dio 4.4.

Tijekom primjene Midiana tableta prijavljene su sljedeće nuspojave:

Tablica 1. Drospirenon/etinilestradiol 3 mg/0,03 mg, režim primjene 21+7 dana. Učestalosti se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja

Organski sustav	Učestalost nuspojava		
	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost, astma
Psihijatrijski poremećaji	depresivno raspoloženje	pojačan libido, smanjen libido	
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, pruritus, alopecija	nodozni eritem, multiformni eritem
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	menstrualni poremećaji, krvarenje između mjesečnica, bol u dojnama, osjetljivost dojki na dodir, vaginalni iscjedak, vulvovaginalna kandidijaza	povećanje dojki, vaginalna infekcija	iscjedak iz dojke
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		zadržavanje tekućine, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	

Za opis određene reakcije i njezinih sinonima te povezanih stanja odabran je najprikladniji pojam prema MedDRA klasifikaciji.

Opis odabranih nuspojava

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

U korisnica KHK-a prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave, koje su detaljnije opisane u dijelu 4.4.

'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi':

- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- hipertenzija
- jetreni tumori
- nastup ili pogoršanje stanja za koja se ne može pouzdano potvrditi povezanost s primjenom KOK-a: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitički uremijski sindrom, kolestatska žutica
- kloazma
- akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid uzimanja KOK-a sve dok se pokazatelji jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti
- u žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

Među korisnicama oralnih kontraceptiva vrlo je blago povišena učestalost dijagnoze raka dojke. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni je broj dijagnoza malen u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Uzročna povezanost s primjenom KOK-a nije poznata. Za više informacija vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Interakcije

Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova (induktora enzima) mogu uzrokovati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Zasad nema iskustva s predoziranjem Midiana tabletama. Opće iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima pokazuje da se u slučaju predoziranja aktivnim tabletama mogu pojaviti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i, u mlađih djevojaka, blago vaginalno krvarenje. Ne postoji protulijek pa daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije; ATK oznaka: G03AA12

Pearlov indeks za neuspjeh metode: 0,09 (gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti od 95%: 0,32). Ukupan Pearlov indeks (neuspjeh metode + nepravilno korištenje): 0,57 (gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti od 95%: 0,90)

Mehanizam djelovanja

Kontracepcijski učinak Midiana tableta temelji se na interakciji raznih čimbenika, od kojih se najvažnijima smatraju inhibicija ovulacije i promjene endometrija.

Midiana filmom obložene tablete su kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži etinilestradiol i progestagen drospirenon. U terapijskim dozama, drospirenon ima i antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Nema estrogeno, glukokortikoidno ni antiglukokortikoidnog djelovanje. Zahvaljujući tome, farmakološki profil drospirenona uvelike nalikuje onome prirodnog hormona progesterona.

Neki podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da blaga antimineralokortikoidna svojstva drospirenona/etinilestradiola dovode do blagog antimineralokortikoidnog učinka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

- Drospirenon

Apsorpcija

Peroralno primijenjen drospirenon apsorbira se brzo i gotovo potpuno. Maksimalne serumske koncentracije djelatne tvari od približno 38 ng/ml postižu se približno 1 – 2 sata nakon jednokratne primjene. Bioraspoloživost iznosi između 76% i 85%. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost drospirenona.

Distribucija

Nakon peroralne primjene, serumske vrijednosti drospirenona smanjuju se uz terminalni poluvijek od 31 sata. Drospirenon se vezuje za serumski albumin, ali ne i za globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globuline*, SHBG) i globulin koji veže kortikoide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG). Samo 3 – 5% ukupne serumske koncentracije djelatne tvari prisutno je u obliku slobodnih steroida. Etinilestradiolom induciran porast SHBG-a ne utječe na vezivanje drospirenona za

serumske proteine. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije drospirenona iznosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se nakon peroralne primjene opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena, te 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom nakon koje slijedi sulfatacija. Drospirenon je podložan i oksidacijskom metabolizmu koji katalizira CYP3A4.

In vitro, drospirenon može izazvati blagu do umjerenu inhibiciju enzima CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 citokroma P450.

Eliminacija

Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se u neizmijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izlučuju se kroz feces i mokraću uz omjer izlučivanja od približno 1,2 do 1,4. Poluvrijeme izlučivanja metabolita kroz mokraću i feces iznosi približno 40 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom ciklusa liječenja, maksimalne serumske koncentracije drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže od približno 70 ng/ml postižu se nakon približno 8 dana primjene. Drospirenon se u serumu kumulirao uz faktor od približno 3, što je posljedica omjera terminalnog poluvijeka i intervala doziranja.

Posebne populacije

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Serumska vrijednost drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina [Clcr] 50 – 80 ml/min) mogla se usporediti s onom u žena s normalnom bubrežnom funkcijom. Serumske razine drospirenona bile su prosječno 37% više u žena s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr: 30 – 50 ml/min) nego u žena s normalnom bubrežnom funkcijom. Primjenu drospirenona dobro su podnosile i žene s blagim i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Primjena drospirenona nije imala klinički značajnih učinaka na serumsku koncentraciju kalija.

Učinak oštećenja funkcije jetre

U kliničkom ispitivanju jednokratne doze, klirens (CL/F) nakon peroralne primjene bio je približno 50% manji u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nego u žena s normalnom jetrenom funkcijom. Opaženo smanjenje klirensa drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije bilo praćeno vidljivom razlikom u serumskoj koncentraciji kalija. Porast serumske koncentracije kalija iznad gornje granice normale nije primijećen čak ni u slučaju šećerne bolesti i istodobnog liječenja spironolaktonom (dva čimbenika koja bolesnicu mogu učiniti podložnijom razvoju hiperkalijemije). Može se zaključiti da bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) dobro podnose drospirenon.

Etničke skupine

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između žena japanskog podrijetla i bjelkinja.

- Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol se nakon ingestije apsorbira brzo i potpuno. Nakon primjene doze od 30 µg, vršne plazmatske koncentracije od 100 pg/ml postižu se 1 – 2 sata nakon ingestije. Etinilestradiol prolazi kroz opsežan metabolizam prvog prolaza, što dovodi do velike interindividualne varijabilnosti. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 45%.

Distribucija

Etinilestradiol ima prividni volumen distribucije od 5 l/kg, a njegovo vezivanje za plazmatske proteine iznosi približno 98%. Etinilestradiol inducira sintezu SHBG-a i CBG-a u jetri. Tijekom primjene etinilestradiola u dozi od 30 µg, plazmatska koncentracija SHBG-a povećava se sa 70 na približno 350 nmol/l. Male količine etinilestradiola izlučuju se u majčino mlijeko (0,02% doze).

Biotransformacija

Etinilestradiol je podložan opsežnom metabolizmu prvog prolaza u crijevima i jetri. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, pri čemu nastaje širok raspon hidroksiliranih i metiliranih metabolita, koji su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati glukuronida i sulfata. Brzina metaboličkog klirensa etinilestradiola iznosi približno 5 ml/min/kg.

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

Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u značajnoj mjeri u neizmijenjenom obliku. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se kroz mokraću i žuč u omjeru 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi približno 1 dan. Poluvrijeme eliminacije je 20 sati.

Stanje dinamičke ravnoteže

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se tijekom druge polovice ciklusa primjene. Etinilestradiol se kumulira u serumu uz faktor od približno 1,4 do 2,1.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci drospirenona i etinilestradiola u laboratorijskih životinja bili su ograničeni na one povezane s njihovim poznatim farmakološkim djelovanjem. Istraživanja reproduktivne toksičnosti posebice su pokazala embriotoksične i fetotoksične učinke na životinjama koji se smatraju specifičnima za pojedinu vrstu. Pri razinama izloženosti koje su bile veće od onih koje se postižu u korisnicima drospirenona/etinilestradiola primijećeni su učinci na spolnu diferencijaciju u fetusa štakora, ali ne i majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete (aktivna tableta):

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
povidon K-25
magnezijev stearat

Film ovojnica (aktivna tableta):

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol 3350
lecitin (soja)

Jezgra tablete (placebo tableta):

celuloza, mikrokristalična
laktoza, bezvodna
kukuruzni škrob, prethodno geliran

magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica (placebo tableta):

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)
boja *Quinoline yellow aluminium lake* (E104)
željezov oksid, crni (E172)
boja *Sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Midiana 3 mg/0,03 mg filmom obložene tablete zapakirane su u PVC/PVDC-Al blister pakiranja. Blisteri su pakirani u kutiju, a svaka kutija sadrži uputu o lijeku, etui vrećicu i naljepnicu(e) s oznakama dana u tjednu.

Veličine pakiranja:

1×(21+7) filmom obloženih tableta
3×(21+7) filmom obloženih tableta
6×(21+7) filmom obloženih tableta
13×(21+7) filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Očekuje se da će etinilestradiol predstavljati rizik za vodeni okoliš, osobito za riblje populacije.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-092556061

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.04.2016./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2017.