

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rosanelle 0,02 mg/3mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ružičaste tablete (tablete s djelatnim tvarima):

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,02 mg etinilestradiola i 3 mg drospirenona

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 44 mg laktoza hidrata.

Bijele tablete (placebo tablete):

Tablete ne sadrže djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 89,5 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete s djelatnim tvarima: ružičaste,okrugle filmom obložene tablete, promjera 5,6 – 5,8 mm i debljine 3,5 mm +/- 0,5 mm.

Placebo tablete: bijele, 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 Rosanelle treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja Rosanelle u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako se uzima Rosanelle

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme, s nešto tekućine ako je potrebno, prema redosljedu navedenom na pakiranju. Tablete se uzimaju neprekidno. Dnevno se uzima po jedna tableta tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz svakog sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan nakon uzimanja posljednje tablete iz prethodnog pakiranja. Krvarenje zbog prestanka terapije obično počinje 2-3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta (posljednji red tableta) i može trajati i nakon početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

Kako započeti uzimanje Rosanelle

- U slučaju kad prethodno nije uzimana nikakva hormonska kontracepcija (u prethodnih mjesec dana)

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

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

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

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

Žena može prijeći bilo koji dan s tableta koje sadrže samo progestagen na Rosanelle (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, mora se isključiti trudnoća 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 nije uzela placebo tablete iz posljednjeg reda blistera, to se može zanemariti. Međutim, te se tablete trebaju baciti da se izbjegne nehotično produžavanje razdoblja u kojem se uzima placebo.

Sljedeći se savjeti odnose samo na slučajeve kada se propusti uzimanje tableta s djelatnim tvarima (1.-3. red u blisteru):

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:

- - 1.-7. dan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima 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, mora se uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što je više propuštenih tableta i što je vrijeme propuštanja njihovog uzimanja bliže placebo razdoblju, to je veća mogućnost trudnoće.

- 8.-14. dan

Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima 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, potrebno je savjetovati da primjeni dodatne mjere kontracepcije tijekom sljedećih 7 dana.

- 15.-24. dan

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

1. Žena treba uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dviju tableta istodobno. Nakon toga nastavlja uzimanje djelatnih tableta u uobičajeno vrijeme sve dok nisu potrošene. Sedam tableta iz posljednjeg reda (placebo tablete) moraju se baciti. Sljedeće pakiranje lijeka treba započeti uzimati odmah nakon što se prethodno potroši. Krvarenje vjerojatno neće nastupiti dok se ne potroše tablete s djelatnom tvari 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 koje sadrže djelatne tvari iz pakiranja koje upravo koristite da počne uzimati tablete iz zadnjeg reda (placebo tablete) u razdoblju 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 razdoblju uzimanja placebo tableta, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju probavnih poremećaja

U slučaju teških probavnih poremećaja (npr. povraćanje ili proljev), apsorpcija djelatnih tvari može biti nepotpuna, pa je potrebno primijeniti dodatne mjere kontracepcije. Ako se povraćanje javi 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete s djelatnom tvari, 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 slijedeće blister pakiranje Rosanelle preskačući uzimanje placebo tableta iz prethodnog pakiranja. Nastup mjesečnice se može odgoditi koliko god se želi sve do kraja uzimanja tableta s djelatnom tvari iz drugog pakiranja. Tijekom razdoblja odgađanja, žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje Rosanelle ponovo počinje nakon perioda uzimanja placebo tableta.

Kako bi promijenila dan u tjednu kada dobiva mjesečnicu prema trenutnom rasporedu, ženi se može savjetovati da skрати predstojeće razdoblje uzimanja placebo 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 o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Rosanelle je indiciran samo nakon menarhe.

Stariji

Rosanelle nije indiciran nakon menopauze.

Bolesnice s oštećenjem funkcije jetre

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

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Rosanelle je kontraindiciran u žena s teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega.

Vidjeti također dijelove 4.3 i 5.2.

Način primjene

Oralno.

4.3. Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi 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.

Rosanelle 0,02 mg/3mg filmom obložene tablete kontraindicirane su za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/volksilaprevir (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Rosanelle.

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 Rosanelle.

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 Rosanelle, 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 Rosanelle 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.**

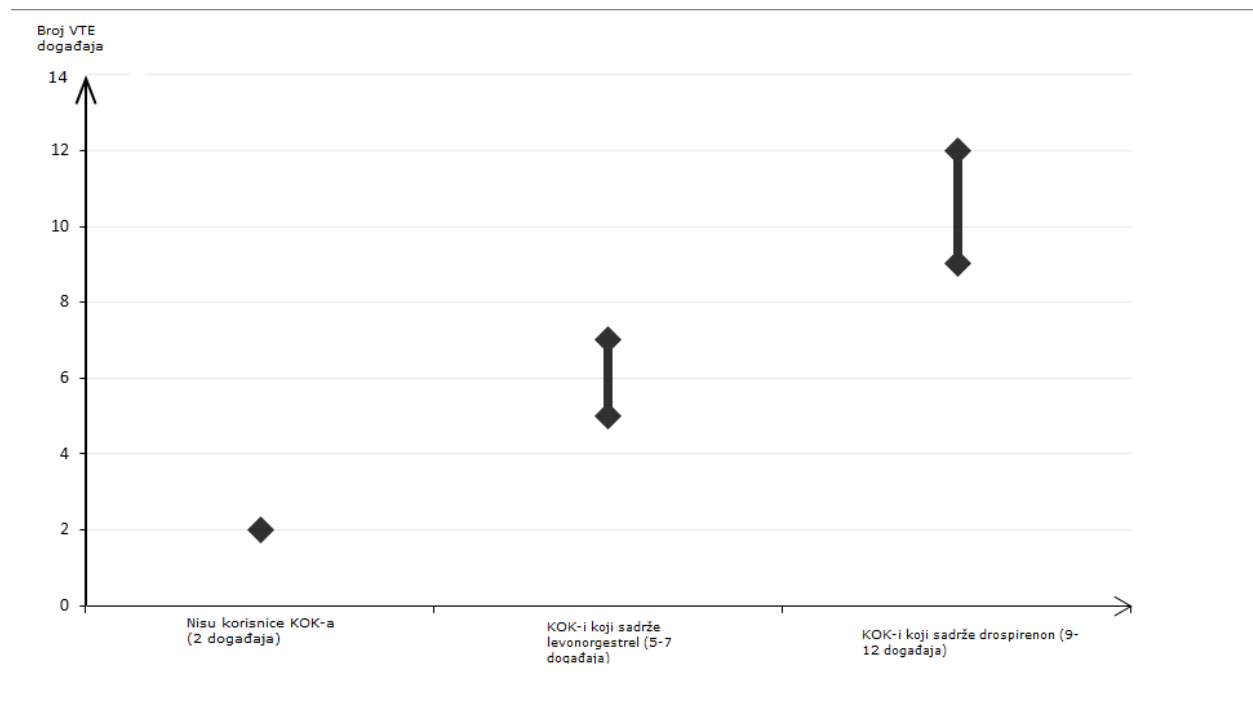
Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

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 Rosanelle 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.

Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	Ako primjena Rosanelle nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus 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 Rosanelle 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 atrijska, 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 hormonske 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 mlađih 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. Karcinom dojke u žena koje su u nekom razdoblju života koristile oralnu kontracepciju češće se dijagnosticirao u klinički ranijoj fazi nego u žena koje nikad nisu koristile oralnu kontracepciju.

U rijetkim 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 intraabdominalna 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.

- **Ostala stanja**

Progesteronska komponenta u tabletama Rosanelle je antagonist aldosterona i štedi 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 mora se odmah prekinuti. Kada se procjeni prikladnim, može se nastaviti s primjenom hormonskih kombiniranih kontraceptiva ako se vrijednost krvnog tlaka normalizirala uz antihipertenzivnu terapiju.

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

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 ili 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 ružičasta tableta ovog lijeka sadrži 44 mg laktoze, a svaka bijela tableta sadrži 89,5 mg laktoze. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek..

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Rosanelle, 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 Rosanelle 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 s djelatnom tvari (vidjeti dio 4.2.), probavnih smetnji (vidjeti dio 4.2.) i istodobne 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 uzimanja placebo tableta. Ako se kombinirani hormonski kontraceptivi uzimaju u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, nije 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, mora se 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 Rosanelle

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 Rosanelle na druge lijekove

Kombinirani 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).

Na temelju *in vivo* ispitivanja u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin ili 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.

- Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirina ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/volksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3.).

Stoga korisnice lijeka Rosanelle 0,02 mg/3mg filmom obložene tablete moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Rosanelle 0,02 mg/3mg filmom obložene tablete se može ponovo uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

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 Rosanelle 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.

- Ostali oblici interakcija

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

Primjena lijeka Rosanelle nije indicirana tijekom trudnoće.

Ako dođe do trudnoće za vrijeme uzimanja Rosanelle, treba odmah prekinuti njezino korištenje. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila niti povećan rizik od urođenih anomalija u djece čije su majke uzimale kombiniranu oralnu kontracepciju prije trudnoće, niti teratogene učinke kad se kombinirana oralna kontracepcija nehotično uzimala tijekom trudnoće.

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

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

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Rosanelle (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 se uzimanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva općenito ne preporuča 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.

Plodnost

Lijek Rosanelle je indiciran za sprječavanje trudnoće. Za informacije o vraćanju plodnosti u normalno stanje, vidjeti dio 5.1.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja 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.

U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave u skladu sa sistemsko organskom klasifikacijom MedDRA-e (MedDRA SOC). Učestalost se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja. Za opis određene reakcije, njezinih sinonima i povezanih stanja, odabran je najprimjereniji MedDRA izraz.

Nuspojave koje se povezuju s uporabom etinilestradiola i drospirenona kao oralnog kontraceptiva ili terapije umjereno teških akni vulgaris prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i terminologiji MedDRA-e

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA, verzija 9.1)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥1/10000 do <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anemija Trombocitemija	
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijske reakcije	Preosjetljivost Pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog <u>angioedema</u>
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaj	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećan apetit Anoreksija Hiperkalijemija Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna nestabilnost	Depresija Nervoza Somnolencija	Anorgazmija Nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica Parestezija	Vrtoglavica Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis Suhoća oka Poremećaji oka	
Srčani poremećaji			Tahikardija	
Krvožilni poremećaji		Migrena Varikoziteti vena Hipertenzija	Flebitis Krvožilni poremećaji Epistaksa Sinkopa Venska tromboembolija (VTE) Arterijska tromboembolija (ATE)	

Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Bol u trbuhu Povraćanje Dispepsija Flatulencija Gastritis Proljevi	Povećan trbuh Poremećaji probavnog sustava Osjećaj punoće probavnog sustava Hijatalna hernija Oralna kandidijaza Konstipacija Suhoća usta	
Poremećaji jetre i žuči			Bol zbog žuči Kolecistitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne Pruritus Osip	Kloazma Ekcem Alopecija Akneiformni dermatitis Suha koža Nodozni eritem Hipertrihoza Kožni poremećaj Strije Kontaktni dermatitis Fotosenzitivni dermatitis Kožni čvorići	Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima Bol u udovima Mišićni grčevi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u dojkama Metroragija* Amenoreja	Vaginalna kandidijaza Bol u zdjelici Povećanje dojki Fibrocistična bolest dojki Uterino/vaginalno krvarenje* Iscjedak Valunzi Vaginitis Menstrualni poremećaj Dismenoreja Hipomenoreja Menoragija Vaginalna suhoća Sumnjiv razmaz po Papanicolaou Smanjeni libido	Dispareunija Vulvovaginitis Postkoitalno krvarenje Prijelomno krvarenje Cista dojke Hiperplazija dojke Tumor dojke Cervikalni polip Atrofija endometrija Ovarijalna cista Povećanje maternice	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija Pojačano znojenje Edem (generalizirani edem, periferni edem, edem lica)	Malaksalost	
Pretrage		Povećanje tjelesne težine	Gubitak tjelesne težine	

*nepravilno krvarenje obično nestane tijekom kontinuiranog liječenja.

Opis odabranih nuspojava

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

U žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive opisane su sljedeće ozbiljne nuspojave, a koji su navedeni u odjeljku 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza:

- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- hipertenzija
- tumori jetre
- pojava ili pogoršanje stanja čija povezanost s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva nije potvrđena: Chronova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, migrena, miomi uterusa, porfirija, sistemski lupus eritematosus, 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 uzročna posljedična povezanost s kombiniranim hormonskim kontraceptivima. Za dodatne informacije, vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.

Interakcije

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika 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 lijekom Rosanelle. Na osnovi općenitog iskustva s kombiniranim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja 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): progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije
ATK oznaka: G03AA12

Pearl Indeks zakazivanja postupka: 0,11 (gornja granica 95% intervala pouzdanosti: 0,60).



Ukupni Pearl Indeks (zakazivanje postupka + zakazivanje bolesnika): 0,31 (gornja granica 95% intervala pouzdanosti: 0,91).

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

U tricikličkom kliničkom ispitivanju inhibicije ovulacije koje je usporedilo režim uzimanja tableta koje sadrže 3 mg drospirenona i 0,020 mg etinilestradiola tijekom 24 dana i uzimanje tijekom 21 dan, režim uzimanja tableta tijekom 24 dana bio je povezan s većom supresijom razvoja folikula. Nakon namjerno izazvanih pogrešaka u doziranju tijekom trećeg ciklusa liječenja, viši postotak žena u režimu uzimanja tableta tijekom 21 dana pokazao je aktivnost jajnika, uključujući pojavu ovulacija (*escape ovulation*), u usporedbi sa ženama koje su imale režim uzimanja tableta tijekom 24 dana. Aktivnost jajnika vratila se na predterapijsku razinu tijekom postterapijskog ciklusa u 91,8 % žena koje su uzimale tablete prema režimu od 24 dana.

Rosanelle je kombinirani oralni kontraceptiv, koji sadrži etinilestradiol i progestagen 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 Rosanelle rezultiraju blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

Provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost etinilestradiola i drospirenona u žena s umjereno teškim oblikom akni vulgaris.

Nakon 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s placebo, primjena etinilestradiola i drospirenona je pokazala statistički značajno veće smanjenje od 15,6% (49,3% prema 33,7%) kod upalnih lezija, 18,5% (40,6% prema 22,1%) kod neupalnih lezija i 16,5% (44,6% prema 28,1%) kod ukupnog broja lezija. Uz to, veći postotak ispitanica, 11,8% (18,6% prema 6,8%), imale su ocjenu „čisto“ ili „gotovo čisto“ na ISGA ljestvici (ISGA - *Investigator's Static Global Assessment*).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Drospirenon

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon 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, koji je nastao otvaranjem laktanskog prstena i 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat-a, 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.

Stanje dinamičke ravnoteže Stanje dinamičke(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 akumuliraju uz faktor od oko 3, kao posljedica omjera trajanja 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 umjerenom 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 spironolaktonom (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

Oralno primijenjen etinilestradiol vrlo se brzo i potpuno apsorbira. Vršna koncentracija u serumu od oko 33 pg/ml postiže se u roku od 1-2 sata nakon oralne primjene jedne doze. Apsolutna bioraspoloživost kao rezultat predsistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska iznosi oko 60%. Istodobno uzimanje hrane smanjilo je bioraspoloživost etinilestradiola u oko 25% ispitanica, dok se u drugih nisu opazile nikakve promjene.

Distribucija

Razine etinilestradiola u serumu opadaju u dvije faze; terminalnu fazu raspoloživosti karakterizira poluvrijeme od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri veže za serumske albumin (oko 98,5%), premda nespecifično, te izaziva povećanje serumske koncentracije SHBG-a i globulina koji veže kortikosteroide (CBG). Određen je prividni volumen distribucije od oko 5 l/kg.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Stanje dinamičke ravnoteže

Uvjeti uravnoteženog stanja se postižu tijekom druge polovice terapijskog ciklusa. Koncentracije etinilestradiola u serumu se nakupljaju uz faktor od približno 2,0 do 2,3.

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 Rosanelle, zabilježeni su učinci na diferencijaciju spola u fetusa štakora ali ne i u majmuna.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da etinilestradiol i drospirenon imaju potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tablete s djelatnim tvarima (ružičaste tablete):

Jezgra

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
povidon
karmeloza natrij, umrežena
polisorbat 80
magnezijev stearat.

Ovojnica

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

Placebo tablete (bijeke tablete):

Jezgra

Laktoza, bezvodna
povidon
magnezijev stearat.

Ovojnica

poli(vinilni) alkohol, djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk.

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

28 (1 x 28) filmom obloženih tableta (21 tableta s djelatnim tvarima +7 placebo tableta) u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

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-813716141

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16.08.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. lipnja 2023.

H A L M E D
23 - 06 - 2023
ODOBRENO