

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дросетил 0,03 mg/3 mg филмирани таблетки x 28  
Drosetil 0,03 mg/3 mg film-coated tablets x 28

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дросетил 0,03 mg/3 mg филмирани таблетки

#### Жълти таблетки (активни таблетки)

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,03 mg етинилестрадиол (ethinylestradiol) и 3 mg дроспиренон (drospirenone)

Помощни вещества:

Лактоза монохидрат 62 mg

#### Бели таблетки (плацебо таблетки)

Таблетките не съдържат активно вещество

Помощни вещества:

Лактоза, безводна 89,5 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

#### Дросетил 0,03 mg/3 mg филмирани таблетки:

Активни таблетки: жълти, кръгли, филмирани таблетки.

Плацебо таблетки: бели, кръгли, филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Орална контрацепция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: за перорално приложение.

#### Как се приема Дросетил

Таблетките трябва да бъдат приемани всеки ден по едно и също време, ако е необходимо с малко количество течност, в реда, посочен на блистерната опаковка.

Таблетките се приемат постоянно. По една таблетка дневно се приема в продължение на 28 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва в деня след последната таблетка.

Drospirenone /ethinyl estradiol  
NO/H/147/01-02/DC

1/16

Final - Day 210 -BG

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20100198 .....
Разрешение № ..... 7 - 9084, 16. 03 2010 .....
Одобрение № .....



предишната опаковка. Менструалното кървене обикновено започва 2-3 дни след започване на приема на плацебо таблетките (последния ред) и може да не приключи преди началото на следващата опаковка.

#### **Как се започва приема на Дросетил**

- Ако преди това не е употребявана друга хормонална контрацепция (в последния месец) Приемът на таблетки трябва да започне в първия ден на нормалния менструален цикъл (т.е. първия ден на менструално кървене).

- Ако се преминава от друг комбиниран орален контрацептив (КОК)

Жената трябва да започне приема на Дросетил в деня след обичайния свободен от хормони интервал (свободен от таблетки или плацебо таблетки интервал) от предишния ѝ комбиниран орален контрацептивен метод.

При използване на вагинален пръстен или лепенка, жената може да започне употребата на Дросетил за предпочитане в деня на отстраняване, но най-късно преди следващото прилагане.

-При преминаване от метод само с прогестоген (прогестоген-съдържаща таблетка, инжекция, имплантант) или от прогестоген-освобождаваща интраутеринна система (IUS).

Жената може да премине във всеки един ден от прогестоген-съдържаща таблетка (от имплантант или от IUS в деня на отстраняването ѝ, от инжекциите – в деня, когато следващата трябва да бъде направена), но при всички тези случаи трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен бариерен метод на контрацепция през първите 7 дни на прием на таблетки.

- След аборт в първия триместър

Жената може да започне приема незабавно. В този случай трябва да използва допълнителни контрацептивни мерки.

- След раждане или аборт през втория триместър

Жената трябва да бъде посъветвана да започне на 21 до 28 ден след раждане или аборт през втория триместър. Ако започне приема по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен бариерен метод през първите 7 дни. Въпреки това, ако вече е имала полов контакт, евентуална бременост следва да се изключи преди реалното начало на прием на КОК или жената трябва да изчака първия си менструален период.

За жени, които кърмят, виж раздел 4.6.

#### **Поведение при пропускане на таблетки**

Пропуснатата таблетка от последния ред на блистера е плацебо таблетка, поради което може да се пренебрегне. Въпреки това, таблетката трябва да се отстрани за да се избегне неумишлено удължаване на плацебо таблетки фазата.

Следните препоръки се отнасят само ако се пропусне активна таблетка (1-3 ред от блистера):

Ако жената е закъсняла с по-малко от 12 часа с приема на активна таблетка, контрацептивната защита не е намалена. Жената трябва да вземе таблетката веднага щом си спомни и да продължи приема на следващите таблетки в обичайното време.



Ако е закъсняла повече от 12 часа с приема на активна таблетка, контрацептивната защита може да бъде намалена. В такъв случай поведението спрямо пропуснатите таблетки може да се ръководи от следните 2 основни правила:

1. приемът на таблетки никога не трябва да се прекратява за повече от 7 последователни дни
2. необходим е 7 дневен непрекъснат прием на таблетки за подтискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос.

За всекидневната практика могат да бъдат дадени следните съвети:

- **Първа седмица**

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно.

След това тя продължава да приема останалите таблетки в обичайното време. Като допълнение, трябва да бъде използван бариерен метод, като например презерватив, през следващите 7 дни. В случай на сношение в предишните 7 дни, съществува вероятност за забременяване. Колкото повече таблетки са пропуснати и колкото това е по-близо до свободния от плацебо таблетки фазата, толкова е по-висок рискът от забременяване.

- **Втора седмица**

Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно. След това тя продължава да приема останалите таблетки в обичайното време. В случай, че жената е приела таблетките правилно през 7-те дни преди деня, в който е пропуснала таблетката, не се налага употреба на допълнителни контрацептивни методи. Въпреки това, ако е пропуснала повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да предприеме допълнителни мерки през следващите 7 дни след последно забравената таблетка.

- **Трета седмица**

Рискът от намаляване на надеждността е много висок поради близостта до 7-дневната плацебо таблетки фаза. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата на приема на таблетки, намалената контрацептивната защита все още може да бъде предотвратена. При спазване на едно от двете правила не е необходима употребата на допълнителни контрацептивни мерки, при положение, че през седемте дни преди първата пропусната таблетка, жената е приемала правилно всички таблетки. В противен случай пациентката трябва да следва първото от тези две правила и същевременно да използва и допълнителни предпазни мерки в следващите 7 дни.

1. Пациентката трябва да приеме пропуснатата таблетка веднага щом си спомни, дори ако това означава прием на две таблетки едновременно.

След това тя продължава да приема таблетки в обичайното време докато не използва всички активни таблетки. Седемте таблетки от последния ред (плацебо таблетките) трябва да бъдат изхвърлени. Следващата опаковка трябва да започне веднага.

Малко вероятно е пациентката да получи отпадно кървене преди края на активните таблетки от втората опаковка, но може да има зацапване или пробивно кървене в дните, в които приема таблетките.

2. Жената също може да бъде посъветвана да прекрати приема на активни таблетки от тази опаковка. След това трябва да приема таблетки от последния ред (плацебо таблетки) за 7 дни, включително деня, в който е пропуснала таблетката и после да започне нова опаковка.



Ако жената е пропуснала таблетки и не получи кървене в първата нормална плацебо таблетка фаза, трябва да се вземе предвид вероятността за бременност.

#### **Съвет в случай на стомашно-чревни нарушения**

В случай на тежки стомашно-чревни нарушения (напр. повръщане или тежка диария), абсорбцията може да не е пълна и е необходимо да се предприемат допълнителни контрацептивни мерки. Ако се появи повръщане в рамките на 3-4 часа след приема на активна таблетка, трябва да се вземе нова таблетка колкото е възможно по-скоро. Новата таблетка трябва да бъде взета в рамките на 12 часа от обичайното време за прием на таблетка, ако е възможно.

Ако са минали повече от 12 часа е приложим съветът относно пропуснати таблетки, даден в 4.2. „Поведение при пропусната таблетка“. Ако жената не иска да промени нормалната схема на прием на таблетките, може да вземе необходимата допълнителна таблетка от друга опаковка.

#### **Как да се отложи менструалното кървене**

За да се отложи менструацията, жената трябва да продължи приема на следващата опаковка Дросетил без да приема плацебо таблетките от настоящата ѝ опаковка. Това удължаване може да продължи толкова дълго, колкото е желано до края на активните таблетки от втората опаковка. По време на удължаването жената може да получи пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Дросетил започва отново след плацебо таблетки фазата.

За да се измести менструацията в друг ден от седмицата, различен от обичайния за жената с настоящата схема, тя може да бъде посъветвана да съкрати предстоящата плацебо таблетки фаза с толкова дни с колкото иска. Колкото интервалът е по-кратък, толкова е по-голям рискът тя да не получи кървене и да се появи пробивно кървене или зацапване докато използва следващата опаковка (подобно на отлагането на менструацията).

### **4.3 Противопоказания**

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) не трябва да се използват при наличие на някое от условията, изброени по-долу. Ако някое от тези състояния се появи за първи път по време на употребата на КОК, продуктът трябва да се спре незабавно.

- Наличие или анамнеза за венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм).
- Наличие или анамнеза за артериална тромбоза (напр. миокарден инфаркт) или предшестващи състояния (напр. стенокардия и преходна исхемична атака).
- Наличие или анамнеза за церебро-васкуларен инцидент.
- Наличие на тежки или множество рискови фактори за артериална тромбоза:
  - Захарен диабет със съдови симптоми
  - Тежка хипертония
  - Тежка дислипотеинемия
- Вродена или придобита предиспозиция за венозна или артериална тромбоза, като APC-резистентност, антитромбин-III-недостиг, недостиг на протеин С, недостиг на протеин S, хиперхомоцистинемиа и антифосфолипидни антитела (антикардиолипин-антитела, лупус антикоагулант).
- Наличие или анамнеза за панкреатит, свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване дотогава докато функционалните чернодробни проби не се върнат към нормалните си стойности.
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност..



- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Известен или подозиран злокачествен тумор, зависим от полови хормони (на гениталиите или гърдите).
- Недиagnostицирано вагинално кървене.
- Анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми.
- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества на Дросетил филмирани таблетки.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Предупреждения

В случай, че някое от долупоменатите условия или рискови фактори е на лице, ползите от употребата на КОК трябва да се съпостави с възможните рискове за всяка отделна жена и да се обсъди с жената преди тя да реши да започне да използва КОК. При влошаване, изостряне или първа проява на някои от тези условия или рискови фактори, жената трябва да се обърне към лекуващия си лекар. Лекарят ще прецени дали употребата на КОК трябва да бъде спряна.

##### • Циркулаторни нарушения

Епидемиологични проучвания показват, че честотата на ВТЕ при употребяващи орални контрацептиви с ниско съдържание на естроген (<50 µg етинилестрадиол) (вкл. Дросетил) е около 20 до 40 случая на 100 000 жени-години, но този риск варира според прогестогена. За сравнение при неупотребяващи контрацептиви тази честота е 5 до 10 случая на 100 000 жени-години.

Употребата на всеки вид орален контрацептив се свързва с повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с неупотребата. Рискът от ВТЕ е най-висок през първата година, през която жената употребява комбиниран орален контрацептив. Честотата на ВТЕ при бременност е изчислен на 60 случая на 100 000 бременности. ВТЕ е фатален при 1-2% от случаите.

Епидемиологични проучвания също свързват употребата на КОК с повишен риск от артериален тромбоемболизъм (миокарден инфаркт, преходна исхемична атака).

Изключително рядко е съобщавано за поява на тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. хепатални, мезентериални, ренални, церебрални или ретинални вени и артерии, при употребяващите контрацептивни таблетки. Няма единно становище дали появата на тези случаи е свързана с употребата на хормонални контрацептиви.

Симптомите на венозна или артериална тромбоза/тромбоемболия или цереброваскуларен инцидент могат да включват:

- Необичайна унилатерална болка в крака и/или подуване
- Внезапна тежка болка в гърдите, ирадираща или не към лявата ръка
- Внезапен задух
- Внезапна поява на кашлица без видима причина
- Всяко необичайно, тежко и продължително главоболие
- Внезапна частична или пълна загуба на зрение
- диплопия
- затруднение в речта или афазия
- вертиго
- колапс с или без огнищен пристъп
- слабост или много отчетлива скованост, внезапно засягаща едната половина или част от него



- двигателни нарушения
- „остър” корем.

Рискът от тромбоемболични усложнения при употребяващите КОК нараства с:

- увеличаване на възрастта.
- фамилно предразположение (венозен тромбоемболизъм при брат, сестра или родител в относително ранна възраст). Ако се подозира наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена към специалист за съвет преди да реши да използва КОК.
- продължителна имобилизация, обширна хирургична намеса, всяка хирургична намеса върху краката или голяма травма. При тези ситуации се препоръчва спиране на таблетки (в случай на планова операция поне 4 седмици предварително) и възобновяване на лечението две седмици след пълно раздвижване. Трябва да се предвиди антитромботично лечение ако таблетките не са били спрени предварително.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m<sup>2</sup>).
- няма единно становище за възможната роля на варикозни вени и повърхностен тромбофлебит при поява и прогресия на венозна тромбоза.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или cerebro-васкуларни инциденти при употребяващите КОК нараства с:

- увеличаване на възрастта.
- тютюнопушене (жени над 35 годишна възраст трябва да бъдат строго посъветвани да не пушат докато употребяват КОК).
- дислиппротеинемия.
- хипертония.
- мигрена.
- затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m<sup>2</sup>).
- заболяване на сърдечните клапи.
- артериално мъждене.

Наличието на един сериозен рисков фактор или множество рискови фактори за венозна или артериално заболяване, съответно, също може да представлява противопоказание. Трябва да се има предвид и възможността от антикоагулантна терапия. Употребяващите КОК трябва да бъдат изрично посъветвани да се свържат с техния лекар в случай на възможни симптоми на тромбоза. В случай на подозирана или потвърдена тромбоза, употребата на КОК трябва да се преустанови. Необходимо е да се започне адекватна алтернативна контрацепция, поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

Трябва да се има предвид увеличавания риск от тромбоемболизъм по време на пуерпериума (за информация виж раздел 4.6 „Бременност и кърмене”).

Други състояния, които могат да се свържат с нежелани съдови инциденти, включват захарен диабет, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром и хронично възпалително заболяване на дебелото черво (заболяване на Crohn или улцерозен колит) и сърповидно-клетъчно заболяване.

Нарастване на честотата или тежестта на мигрената по време на употребата на КОК (което може да предхожда cerebro-васкуларен инцидент), може да бъде причина за незабавно спиране на КОК.

## • Тумори

Drospirenone /ethinyl estradiol  
NO/H/147/01-02/DC

6/16

Final - Day 210 -BG



В някои епидемиологични проучвания е съобщавано за увеличение на риска от цервикален карцином при продължително употребяващи КОК, но данните са противоречиви по отношение на съпътстващи ефекти като сексуално поведение и други фактори като човешки папилома вирус (HPV).

Мета-анализ от 54 епидемиологични проучвания показва, че съществува леко увеличен относителен риск ( $RR = 1.24$ ) за установяване на рак на гърдата при жени, които понастоящем употребяват КОК. Рискът постепенно изчезва в продължение на 10 години след прекратяване употребата на КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 годишна възраст, увеличението брой на диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи или наскоро употребявали КОК, е малък в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Тези проучвания не дават доказателства за причинната връзка. Наблюдаваното увеличение на риска може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при жени, употребяващи КОК, на биологичните ефекти на КОК или на комбинация от двете. Ракът на гърдата, диагностициран при жени, които някога са употребявали КОК, е в по-ранен стадий отколкото диагностициран при жени, които никога не са използвали КОК.

В редки случаи, доброкачествени чернодробни тумори, а в още по-редки случаи и злокачествени, са докладвани при употребяващите КОК. В изолирани случаи, тези тумори са довели до живото-застрашаващи интраабдоминални хеморагии. Трябва да се има предвид тумор на черния дроб при диференциална диагноза, когато се появят силни болки в горната част на корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминална хеморагия, при жени, приемащи КОК.

#### • Други състояния

Прогестиновата съставка на Дросетил е алдостеронов антагонист с калий-съхраняващи свойства. В повечето случаи не се очаква увеличение на нивата на калий. Въпреки това, в клинични проучвания, при някои пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и едновременна употреба на калий-съхраняващи лекарствени продукти серумните нива на калий се увеличават слабо, но незначително, при употреба заедно с дроспиренон. Поради това е препоръчително да се проследява серумния калий през първия цикъл на лечение при пациенти с бъбречна недостатъчност и серумния калий преди лечението в горните нива на референтните стойности, и особено при едновременната употреба на калий съхраняващи лекарствени продукти. Виж също раздел 4.5.

Жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за това, могат да са с увеличен риск от панкреатит при употреба на КОК.

Въпреки че при някои жени, приемащи КОК, има съобщения за леко повишени стойности на кръвното налягане, клинично значима хипертония е рядкост. Само в тези редки случаи се препоръчва незабавно спиране на приема на КОК. Ако по време на приема на КОК, при налична хипертония, стойностите на кръвното налягане постоянно се увеличават или значителното увеличение на кръвното налягане не отговаря адекватно на антихипертензивна терапия, приема на КОК трябва да се прекрати. Ако се прецени, че е подходящо, приема на КОК може да се възобнови ако нормотензивни стойности могат да бъдат достигнати с антихипертензивна терапия.

Следните състояния е съобщавано да се появяват или влошават при бременност и употребата на КОК, но връзката им с КОК не е доказана: жълтеница и/или пруритус, свързан с холестаза; жлъчни камъни, порфирии, системен лупус еритематодес, хемолитико-уремичен синдром, хорей на Sydenham, гестационен херпес, загуба на слуха, свързана с отосклероза.

При жени с вроден ангиоедем, външните естрогени могат да индуцират или обострят симптомите на ангиоедем.

Drospirenone /ethinyl estradiol  
NO/H/147/01-02/DC

7/16

Final - Day 210 -BG



При остри или хронични нарушения на чернодробната функция може да се наложи прекратяване на употребата на КОК докато не се нормализира чернодробната функция. Рецидив на холестатична жълтеница и/или холестазно свързан пруритус, които са се появили преди това по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, налагат употребата на КОК.

Въпреки, че КОК може да оказва ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателства, че е необходима промяна на терапевтичния режим при диабетички, използващи ниско-дозови КОК (съдържащи < 0.05 mg етинилестрадиол). Въпреки това, жените диабетички трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено при започване на приема на КОК.

Съобщавано е по време на употреба на КОК влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, заболяване на Crohn и улцерозен колит.

Понякога може да се появи хлоазма, най-вече при жените, които са имали хлоазма по време на бременност. Жените, предразположени към хлоазма, трябва да избягват излагане на слънце или ултравиолетово облъчване, докато използват КОК.

**Дросетил 0,03 mg/3 mg** – всяка жълта таблетка от този лекарствен продукт съдържа 62 mg лактоза, всяка бяла таблетка съдържа 65 mg.

Пациенти с редки вродени проблеми на галактозен интолеранс, ензимен дефицит на лактоза (Lapp lactase deficiency) или глюкозно-галактозна малабсорбация не трябва да приемат това лекарство.

#### **Медицински прегледи / консултации**

Преди началото или възобновяването на терапията с Дросетил трябва да се снесе пълна анмнеза (вкл. фамилна) и да се изключи евентуална бременност. Необходимо е да се измери кръвното налягане и да се извърши пълен медицински преглед с оглед противопоказанията (виж раздел 4.3) и предупрежденията (раздел 4.4). Жената трябва също така да бъде посъветвана внимателно да прочете листовката и да се придържа към дадените там съвети. Честотата и видът на медицинските прегледи трябва да се базират на практическите ръководства и да се адаптират индивидуално към пациентката.

Жените трябва да бъдат предупредени, че оралните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и от други болести, които се предават по полов път.

#### **Намалена ефективност**

Ефективността на КОК може да бъде намалена при пропускане на активни таблетки (раздел 4.2), повръщане и тежка диария (раздел 4.2) и едновременно приемане на други медикаменти (раздел 4.5).

#### **Влошен контрол на цикъла**

По време на употреба на КОК може да се появи ациклично кървене (зацапващо или пробивно кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това, преценката на всяко ациклично кървене е от значение само след адапционния период от около три цикъла.

В случай, че ацикличното кървене персистира или се появява след редовни цикли, трябва да се предвиди нехормонална причина и да бъдат предприети адекватни диагностични действия за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Може да се наложи диагностичен кюретаж.

При някои жени може да не се появи менструално кървене в плацебо таблетки фазата. Ако КОК е използван според указанията, описани в т. 4.2, малко вероятно е жената да е бременна. Въпреки това, ако КОК не е използван според тези указания преди първото липсващо отпадно кървене или





ако 2 пъти не се появи такова кървене, трябва да се изключи бременност, преди да се продължи използването на КОК.

**Дросетил 0,03 mg/3 mg** – всяка жълта таблетка от този лекарствен продукт съдържа 62 mg лактоза, всяка бяла таблетка съдържа 65 mg.

Пациенти с редки вродени проблеми на галактозен интолеранс, ензимен дефицит на лактоза (Lapp lactase deficiency) или глюкозно-галактозна малабсорбация не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Внимание: Информацията за едновременно предписани лекарства трябва да се вземе предвид за да се идентифицират потенциални взаимодействия.

- Влияние на други лекарствени продукти върху Дросетил  
Взаимодействието между орални контрацептиви и други лекарствени продукти могат да доведат до пробивно кървене и/или намаляване на контрацептивната ефективност. Следните взаимодействия са съобщавани в литературата.

Това е установено при хидантоини, барбитурати, примидон, карбамзепин и рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофулвин и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*hypericum perforatum*). Механизмът на тези взаимодействия се базира на чернодробно ензимно-индуциращите свойства на тези лекарствени вещества. Максималната ензимна индукция като цяло не се наблюдава за 2-3 седмици, но може да е постоянна за най-малко 4 седмици след прекъсване на лекарствената терапия.

Намаляване на контрацептивната ефективност е съобщавана и при антибиотици, като ампицилин и тетрациклини. Механизмът на този ефект не е изяснен.

Жени на краткотрайна терапия (до една седмица) с някои от споменатите по-горе класове лекарствени продукти или отделни класове лекарствени вещества трябва временно да използват бариерен метод на контрацепция в допълнение на КОК, т.е. по време на едновременната употреба на лекарствени продукти, и 7 дни след прекратяване на приема им.

При жени на рифампицин трябва да се използва бариерен метод на контрацепция в допълнение на КОК по време на приема на рифампицин и 28 дни след прекратяване на приема му. Ако приемът на медикамент едновременно с КОК продължи и след края на активните таблетки от блистерната опаковка на КОК, плацебо таблетките трябва да бъдат оставени и следващата КОК опаковка трябва да започне веднага.

При жени на продължително лечение с чернодробно ензимно-индуциращи лекарствени вещества, експертите препоръчват да се увеличи дозата на контрацептивните стероиди.

Ако високата доза е нежелателна, незадоволителна или несигурна, вкл. в случаи на нерегулярни кървене, трябва да се препоръча друг нехормонален метод на контрацепция.

Основните метаболити на дроспиренон в човешката плазма се образуват без участие на цитохром P450 системата. Поради това е невъзможно инхибитори на тази ензимна система да повлияят на метаболизма на дроспиренон.

- Влияние на Дросетил върху други лекарствени продукти



Оралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на други лекарствени вещества. Съответно плазмените и тъканни концентрации могат да се повишат (напр. циклоспорини) или намалят (напр. ламотрижин).

Базирайки се на *in vitro* проучвания за инхибиране и проучвания за *in vivo* взаимодействия при жени доброволки, употребяващи омепразол, симвастатин и мидазолам като маркиращ субстрат, е установено, че не е възможно влияние на дроспиренон в доза 3 mg върху метаболизма на други лекарствени вещества.

- **Други взаимодействия**

При пациенти, които не са с бъбречна недостатъчност не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумния калий при едновременната употреба на дроспиренон и АСЕ-инхибитори или НСПВС. Въпреки това не е проучвана едновременната употреба на Дросетил и алдостеронови антагонисти или калий-съхраняващи диуретици. При този случай е необходимо да се изследва серумния калий през първия цикъл на лечение. Виж също раздел 4.4.

- **Лабораторни тестове**

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе определени лабораторни тестове, вкл. биохимични чернодробни параметри, щитовидната, надбъбречната и бъбречната функция, плазмените нива на (транспортните) протеини, вкл. кортикостероид-свързващия глобулин и липидни/липопротеинни фактори, параметри на въглехидратния метаболизъм, коагулацията и фибринолизата. Промените като цяло остават в нормалните лабораторни нива. Дроспиренон увеличава плазмената ренинова и алдостеронова активност, което се дължи на умерената му антиминералкортикоидна активност.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Дросетил не е показан по време на бременност.

Ако се появи бременност по време на приема на Дросетил, продуктът трябва незабавно да бъде спрял. При продължителни епидемиологични проучвания не е открит повишен риск нито от вродени дефекти у деца, родени от майки, използвали КОК преди бременността, нито от тератогенен ефект, когато КОК са приемани при неустановена ранна бременност. Не са провеждани такива проучвания с Дросетил.

Проучвания с животни са показали проява на нежелани реакции по време на бременност и кърмене (виж раздел 5.3). Базирайки се на тези данни, нежелани реакции поради хормоналната активност на лекарствените вещества не могат да бъдат изключени. Въпреки това, наличните данни за употреба на КОК по време на бременност не дават доказателства за реалните нежелани ефекти при човека.

Наличните данни за употребата на Дросетил по време на бременност са твърде ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Дросетил върху бременността, здравето на плода или новороденото. Към момента, не са налични епидемиологични данни.

КОК могат да окажат ефект върху лактацията, като намаляват количеството на кърмата и променят състава ѝ. Поради това, употребата на КОК не се препоръчва докато майката не отбие детето изцяло. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата по време на употреба на КОК. Тези количества могат да повлияят на детето.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на употреба на Дросетил.

В таблицата по-долу са изброени нежелани реакции по системно-органи класове на MedDRA (MedDRA SOCs).

Дросетил 0,03 mg /3 mg

Системно-органи класове	Честота на нежеланите реакции		
	Чести	Нечести	Редки
	( $\geq 1/100$ и $< 1/10$ )	( $\geq 1/1,000$ и $< 1/100$ )	( $\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$ )
Нарушения на имунната система			Астма
Нарушения в ендокринната жлеза	Менструални смущения Интерменструално кървене Болки в гърдите		Секретия на гърдите
Нарушения в нервната система	Главоболие Депресивно настроение	Промени в либидото	
Нарушения в ушите и лабиринта			Хипакузис
Васкуларна болест	Мигрена	Хипертензия Хипотензия	Тромбоемболизъм
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Акне Екзема Пруритус	
Нарушения в възпроизводителната система и гърдите	Левкорей Вагинален монилиазис	Вагинит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Задържане на течности Промени в телесното тегло	



Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани при жени, употребяващи КОК, които са обсъдени и в раздел 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба:

- Венозни тромбоемболични нарушения;
- Артериални тромбоемболични нарушения;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които не е сигурна връзката с употреба на КОК: болест на Crohn, улцерозен колит, епилепсия, мигрена, ендометриоза, маточна миома, порфирия, системен лупус еритематодес, гестационен херпес, хореа на Sydenham, уремично хемолитичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остри или хронични нарушения на чернодробните функции могат да наложат спиране на КОК докато чернодробните параметри се върнат до нормалните си стойности.

Честотата на диагнози на рак на гърдата е много слабо увеличена сред употребяващите КОК. Тъй като рак на гърдата се среща рядко при жени под 40 години, увеличеният брой е малък, отнесен към общия риск от рак на гърдата. Причината при употребяващите КОК е неизвестна. За повече информация виж т. 4.3 и 4.4.

#### 4.9 Предозиране

Досега няма данни за предозиране с Дросетил. Базирайки се на общите данни с КОК, симптомите, които евентуално могат да се появят са: гадене, повръщане и, при млади момичета, слабо вагинално кървене. Няма антидоти, лечението трябва да бъде симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група (АТС): Прогестогени и естрогени, фиксирана комбинация

АТС код: G03AA12

Pearl Index: 0.31 (над границата, 97.5% доверителен интервал: 0.91)

Контрацептивният ефект на Дросетил е базиран на взаимодействието на различни фактори, най-важните от които са подтискане на овулацията и промени в ендометриума.

Дросетил е комбиниран орален контрацептив с етинилестрадиол и прогестоген дроспиренон. В терапевтични дози, дроспиренон също така притежава антиандрогенни и умерени антиминералкортикоидни свойства. Няма естрогенна, глюкокортикоидна и антиглюкокортикоидна активност. Това дава на дроспиренон фармакологичен профил, близък до естествения хормон прогестерон.

Има данни от клинични проучвания, че умерените антиминералкортикоидни свойства на Дросетил се изразяват в умерен антиминералкортикоиден ефект.

С употребата на по-високо дозирани КОК (50 µg етинилестрадил) се намалява риска от рак на ендометриума и рак на яйчниците. Дали това също така се отнася за ниско дозираните КОК, трябва допълнително да се потвърди.

Drospirenone /ethinyl estradiol  
NO/H/147/01-02/DC

12/16

Final - Day 210 -BG



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Дроспиренон

#### Абсорбция

Орално приложен дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максималната серумна концентрация на лекарственото вещество в серума, от около 38 ng/ml се достига за 1-2 часа след еднократен прием. Бионаличността е между 76 и 85 %.

Едновременният прием на храна не влияе на бионаличността на дроспиренон.

#### Разпределение

След орално приложение серумните нива на дроспиренон намаляват с елиминационен полуживот от 31 часа.

Дроспиренон е свързан със серумния албумин и не се свързва с полово хормон свързващия глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3 - 5 % от общата серумна концентрация на активното вещество са под формата на свободен стероид. Предизвиканото от етинилестрадиол увеличение на SHBG не влияе на серумното протеинно свързване на дроспиренон. Основният обем на разпределение на дроспиренон е  $3.7 \pm 1.2$  l/kg.

#### Метаболизъм

Дроспиренон се метаболизира значително след орално приложение. Основните метаболити в плазмата са киселинната форма на дроспиренон, образуваща се при отваряне на лактонен пръстен и на 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, които се образуват без участие на P450 системата. Дроспиренон е метаболизиран в малки количества от цитохром P450 3A4 и е показал капацитет за инхибиране на този ензим и на цитохром P450 1A1, цитохром P450 2C9 и цитохром P450 2C19 in vitro.

#### Елиминиране

Серумният метаболитен клирънс на дроспиренон е  $1.5 \pm 0.2$  ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фецеса и урината в съотношение 1.2 към 1.4. Елиминационния полуживот на метаболитите с урината и фецеса е около 40 часа.

#### Стабилни плазмени нива

По време на цикъла на лечение, максимални стабилни концентрации на дроспиренон в серума от около 70 ng/ml се постигат след около 8 дни на терапия. Серумните нива на дроспиренон акумулират при фактор 3 като последица от съотношението терминален полуживот и дозов интервал.

#### Специални популации

##### *Ефект върху бъбречно увреждане*

Стабилните серумни нива на дроспиренон при жени с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL<sub>Cr</sub>, 50-80 mL/min) са сравними с тези при жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон средно са със средно 37 % по-високи при жени с умерена бъбречна недостатъчност (CL<sub>Cr</sub>, 30 - 50 mL/min) в сравнение с жени с нормална бъбречна функция. Дроспиренон терапията е също добре поносима от жени с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Терапията с дроспиренон не е показала наличие на клинично значими ефекти върху серумните нива на калий.



#### *Ефект върху чернодробно увреждане*

При проучване с еднократна доза, оралния клирънс (CL/F) е бил намален с приблизително 50 % при доброволци с умерена чернодробна недостатъчност в сравнение с такива с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното намаление на клирънса на дроспиренон при доброволци с умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви нива. Дори при наличие на диабет и съпътстващо лечение със спиринолактон (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не е наблюдавано увеличение на серумните калиеви нива над горните нормални нива. Може да се приеме, че дроспиренон е добре поносим от пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B).

#### *Етнически групи*

Не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на дроспиренон или етинилестрадиол между японските и европейските жени.

#### **Етинилестрадиол**

##### Абсорбция

Орално приложен етинилестрадиол се абсорбира бързо и напълно.

При прилагане на 30 µg, пиковите серумни нива от 100 pg/mL се постигат 1-2 часа след приема. Етинилестрадиол претърпява обширен първоначален ефект, което показва широки индивидуални вариации. Абсолютната бионаличност е приблизително 45 %.

##### Разпределение

Етинилестрадиол има предполагаем обем на разпределение от 5 L/kg и свързането му със серумните протеини е приблизително 98 %. Етинилестрадиол предизвиква чернодробния синтез на SHBG. По време на лечението с 30 µg етинилестрадиол серумните нива на SHBG нарастват със 70 до около 350 pmol/L.

Етинилестрадиол преминава в малки количества в кърмата (0.02 % от дозата).

##### Метаболизъм

Етинилестрадиол се метаболизира напълно (метаболитен серумен клирънс 5 ml/min/kg).

##### Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в особено значима степен в непроменена форма. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в съотношение уринарно: жлъчно-4:6. Полуживотът на метаболитна екскреция е около 1 ден.

##### Стабилни плазмени нива

Стабилни плазмени нива се постигат през втората половина на терапевтичния цикъл и серумните нива на етинилестрадиол акумулират при фактор от около 1,4 до 2,1 около 2,0 до 2,3.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При лабораторни животни ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол са близки до тези, свързани с познатите им фармакологични действия. В частност, репродуктивни токсикологични проучвания разкриват ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, които се считат за видово специфични. При експозиция на дроспиренон, надвишаващо това при използваните Дросетил, са наблюдавани ефекти върху половото диференциране при фетуси на плъхове, но не и на маймуни.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Дросетил 0,03 mg/3 mg филмирани таблетки

Активни таблетки (жълти таблетки)

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Кросповидон

Повидон

Полисорбат 80

Магнезиев стеарат

Покритие:

Поливинилов алкохол частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Жълт железен оксид (E172)

Плацебо таблетки (бели таблетки)

Сърцевина на таблетката:

Лактоза, безводна

Повидон

Магнезиев стеарат

Покритие:

Поливинилов алкохол частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминиево фолио и PVC/PVDC покритие.

Видове опаковки:

1 x 28 филмирани таблетки (21 активни таблетки и 7 плацебо таблетки)

Drospirenone /ethinyl estradiol  
NO/H/147/01-02/DC

15/16

Final - Day 210 -BG



2 x 28 филмирани таблетки (21 активни таблетки и 7 плацебо таблетки)  
3 x 28 филмирани таблетки (21 активни таблетки и 7 плацебо таблетки)  
6 x 28 филмирани таблетки (21 активни таблетки и 7 плацебо таблетки)  
13 x 28 филмирани таблетки (21 активни таблетки и 7 плацебо таблетки)

Не всички видове опаковки може да са в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratorios León Farma, S.A.  
C/La Vallina s/n, Pol.Ind.Navatejera  
24008 Villaquilambre-Leon  
Испания

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 01/2010**

