



MOKRAĆNI SUSTAV  
I SPOLNI HORMONI

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

**Adrienne 0,02 mg/3 mg  
filmom obložene tablete**

kombinirani oralni kontraceptiv

24 tablete s djelatnim tvarima  
(0,02 mg etinilestradiol + 3 mg drospirenon)  
+ 4 placebo tablete.

## NAPOMENA:

za lijek Adrienne odobreni su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i pacijentice u vezi rizika od venske i arterijske tromboembolije.



[www.jgl.hr](http://www.jgl.hr)

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

## REŽIM UZIMANJA

24 + 4 (24 tablete s djelatnim tvarima + 4 placebo tablete)

## PAKIRANJE:

3 x 28 tableta u blisteru, u kutiji

## TERAPIJSKE INDIKACIJE:

oralna kontracepcija

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Adrienne treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE) te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Adrienne u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (prije propisivanja vidjeti poglavlja *Kontraindikacije* te *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi* u Sažetku opisa svojstava lijeka).

**Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete** imaju:

- **blagi antimineralokortikoidni učinak**
- **antiandrogena svojstva**
- **produljen režim uzimanja aktivnih tableta i skraćen pill-free interval koji rezultira izraženijom supresijom aktivnosti jajnika i smanjenom fluktuacijom hormona**

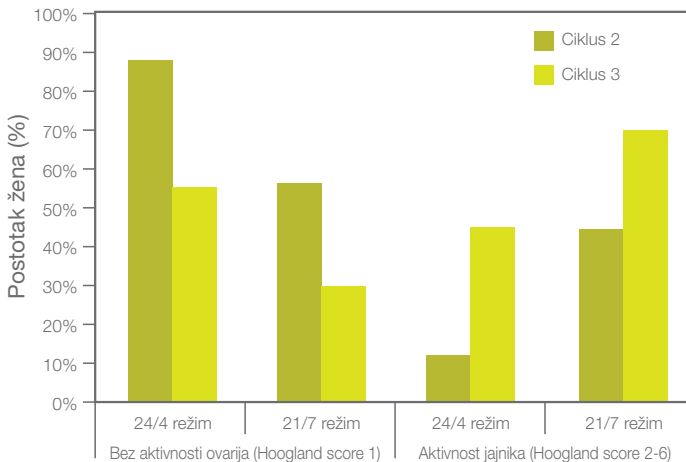


## Režim uzimanja 24/4 povezan je s izraženijom supresijom aktivnosti jajnika i razvoja folikula

U tricikličkom kliničkom ispitivanju<sup>1</sup> inhibicije ovulacije koje je usporedilo režim uzimanja tableta koje sadrže 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola tijekom 24 dana i 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 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.

Graf 1. Tricikličko ispitivanje aktivnosti jajnika pri različitom režimu uzimanja tableta<sup>1</sup>



Ciklus 2 (nakon pravilnog režima doziranja)

Ciklus 3 (nakon 3 namjerno propuštene tablete na početku ciklusa)

U Ciklusu 2 vjerojatnost nižeg Hoogland rezultata u skupini koja je bila na režimu uzimanja 24/4 bila je 6,01 puta veća nego u skupini na standardnom režimu uzimanja 21/7, što potvrđuje izraženiju supresiju aktivnosti jajnika u režimu uzimanja 24/4 tijekom pravilnog režima doziranja.

U Ciklusu 3, vjerojatnost nižeg Hoogland rezultata u skupini koja je bila na režimu uzimanja 24/4 nakon namjerne pogreške u doziranju, bila je 3,06 puta veća nego u skupini na standardnom režimu uzimanja 21/7, što također potvrđuje izraženiju supresiju aktivnosti jajnika tijekom režima 24/4 nakon namjerne pogreške u doziranju.



# G

Kod donošenja odluke o propisivanju kombiniranog hormonskog kontraceptiva treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE) te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Adrienne u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima.

Produljen režim uzimanja aktivnih tableta i skraćen pill-free interval<sup>1,2</sup>:

- smanjuje fluktuaciju hormona
- smanjuje simptome koji se povezuju s padom estrogena u pill free intervalu u smislu glavobolje, napetosti dojki, promjene raspoloženja te bolnih menstruacija.

Lijek se izdaje na recept i nalazi se na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a.

## **SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE!**

Za potpuni uvid u informacije o lijeku pogledajte odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: HR-H-444853096

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, e-mail: [jglhrvatska@jgl.hr](mailto:jglhrvatska@jgl.hr), [www.jgl.hr](http://www.jgl.hr)

Literatura:

1. Klipping C, Duljkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78:16-25.
2. Pavicic Baldani D. i sur. Novosti u kombiniranoj hormonskoj kontracepciji. *Gynaecol Perinatol* 2011;20(4):192–200.
3. Odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

## Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete

3x28 filmom obloženih tableta (24 tablete s djelatnim tvarima i 4 placebo tablete)

### NAZIV LIJEKA

Adrienne 0,02 mg / 3 mg filmom obložene tablete

### KLINIČKI PODACI

#### Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Adrienne treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE) te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Adrienne u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove „Kontraindikacije“ i „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

#### Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme i po potrebi s malo tekućine, redosljedom prikazanim na blister pakiranju. Tablete se uzimaju neprekidno. Uzima se jedna tableta dnevno tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete iz sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan nakon što se uzela posljednja tableta iz prethodnog pakiranja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta (posljednji red tableta) i može trajati do početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja.

##### Kako se počinje uzimati Adrienne

- U slučaju kad prethodno nije uzimana nikakva hormonska kontracepcija (u prethodnih mjesec dana) Uzimanje tableta mora početi prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana menstruacijskog krvarenja).
- Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster) Poželjno je da žena počne uzimati Adrienne dan nakon zadnje aktivne tablete (zadnja tableta koja sadrži djelatnu tvar) njenog prethodnog KOK-a, ali najkasnije dan nakon uobičajene stanke ili razdoblja primjene placebo tableta njezinog prethodnog KOK. U slučaju da je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena mora početi uzimati Adrienne na sam dan uklanjanja prstena ili flastera, a najkasnije onda kada je trebala biti sljedeća aplikacija.
- Prelazak s metoda zaštite protiv začeća koje sadrže samo progesteron (tableta koja sadrži samo progesteron, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava (IUS) koji otpušta progesteron Žena može bilo koji dan preći s tableta koje sadrže samo progesteron (s implantata ili IUS na dan uklanjanja, odnosno progesterona u injekciji na dan kada bi trebala primiti sljedeću injekciju), ali u svim tim slučajevima ženi treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta dodatno koristi mehaničku kontracepciju.
- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju Žena može odmah početi s uzimanjem tableta. Ako to učini, ne mora primjenjivati dodatne kontracepcijske metode.
- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju Ženi treba savjetovati da počne uzimati tablete između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako će početi uzimati tablete kasnije, ženi treba savjetovati da tijekom prvih 7 dana koristi dodatnu mehaničku kontracepciju. Međutim, u slučaju da je žena već imala spolni odnos, prije početka uzimanja kombinirane oralne kontracepcije mora se isključiti trudnoću ili žena mora pričekati da dobije prvu menstruaciju. Za dojilje, vidjeti dio "Plodnost, trudnoća i dojenje"

#### Postupak u slučaju propuštanja tableta

Placebo tablete iz posljednjeg (četvrtog) reda blistera mogu se zanemariti. Međutim, placebo tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehotično produžavanje razdoblja u kojem se uzima placebo. Sljedeći se savjet odnosi samo na slučaj propuštene **tablete s djelatnim tvarima**:

Ako korisnica kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **manje od 24 sata**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena mora uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti s uzimanjem ostalih tableta u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem tablete s djelatnim tvarima **više od 24 sata**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi u skladu sa sljedeća dva osnovna pravila:

1. Preporučeni interval uzimanja tableta bez hormona je 4 dana, uzimanje tableta ne smije se nikad prekinuti na duže od 7 dana.
2. Tablete se moraju uzimati bez prekida tijekom 7 dana da bi se postigla primjerena supresija hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi.

U skladu s tim, u svakodnevnoj se praksi može dati sljedeći savjet:

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

- 1.-7. dan

Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Uz tablete mora koristiti i mehaničku kontracepciju, na primjer, prezervativ, tijekom sljedećih 7 dana. Ako je žena imala spolni odnos u prethodnih 7 dana, mora se razmotriti mogućnost trudnoće. Što je propušten veći broj tableta i što su te tablete bliže placebo fazi, to je veći rizik od trudnoće.

- 8.- 14. dan

Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači uzimanje dvije tablete istodobno. Potom nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Pod uvjetom da je žena uzimala tablete na ispravan način tijekom 7 dana prije prve propuštene tablete, nije potrebno primijeniti dodatne kontracepcijske metode. Međutim, ako je žena propustila uzeti više od 1 tablete, mora joj se savjetovati da koristi dodatne kontracepcijske mjere 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 prilagodbom 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. Korisnica mora uzeti posljednju propuštenu tabletu s djelatnim tvarima čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Potom nastavlja s uzimanjem djelatnih tableta u uobičajeno vrijeme dok ih sve ne potroši. Četiri placebo tablete iz zadnjeg reda pakiranja moraju se baciti. Žena odmah nastavlja s uzimanjem djelatnih tableta iz sljedećeg blister pakiranja. Prijelomno krvarenje vjerojatno neće nastupiti prije nego što se potroše tablete s djelatnim tvarima iz tog drugog pakiranja, ali se tijekom uzimanja tih tableta može javiti oskudno točkasto ili probojno krvarenje.

2. Ženi se može savjetovati i da prekine s uzimanjem djelatnih tableta iz blistera koji trenutno koristi i da počne uzimati placebo tablete iz zadnjeg reda blistera tijekom najviše 4 dana, uključujući i dane kada je propustila uzeti tablete, te da potom nastavi s tabletama iz sljedećeg blister pakiranja.

Ako žena propusti uzeti tablete te u razdoblju uzimanja placebo tableta nema prijelomno krvarenje, valja razmotriti mogućnost trudnoće.

## Savjet u slučaju probavnih poremećaja

U slučaju teških probavnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija djelatnih tvari može biti nepotpuna, pa se moraju primijeniti dodatne kontracepcijske metode. Ako povraćanje nastupi u roku od 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete s djelatnim tvarima, žena mora što prije uzeti novu (zamjensku) tabletu. Nova tableta bi se morala po mogućnosti uzeti u roku 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tableta. Ako je prošlo više od 24 sata, te ako je primjenjivo, ženi se može dati savjet koji se odnosi na postupak u slučaju propusta uzimanja tablete, kako je opisano u dijelu „Postupak u slučaju propuštanja tableta“. Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu (tablete) iz drugog blister pakiranja.

## Kako odgoditi prijelomno krvarenje

Da bi odgodila prijelomno krvarenje, žena mora nastaviti uzimati tablete s djelatnim tvarima iz sljedećeg blister pakiranja lijeka Adrienne bez uzimanja placebo tableta iz pakiranja koje trenutno koristi. Ciklus se može produžiti onoliko dugo koliko to žena želi, sve dok ne potroši tablete s djelatnim tvarima iz drugog pakiranja. Tijekom produženja ciklusa u žene mogu nastupiti probojna ili točkasta krvarenja. Nakon razdoblja uzimanja placebo tableta, žena nastavlja redovito uzimati lijek Adrienne na uobičajeni način.

Da bi pomaknula mjesečnicu na drugi dan u tjednu od onog na koji je navikla prema postojećem rasporedu, ženi se može savjetovati da skratí dolazeće razdoblje u kojem će uzimati placebo tablete za onoliko dana koliko to želi. Što je to razdoblje kraće, to je veći rizik da neće nastupiti prijelomno krvarenje te da će se tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja javiti probojno i točkasto krvarenje (baš kao u slučaju kad se odgađa prijelomno krvarenje).

## Način primjene

Kroz usta.

## Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima

Ako se bilo koje od tih stanja javi po prvi put tijekom uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva, uzimanje kontraceptiva odmah treba prekinuti.

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu "Popis pomoćnih tvari" koji se nalazi u cjelokupnom odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka.
- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - o Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulantima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])

- o 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
- o Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi")
- o Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi")
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - o Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
  - o Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - o Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
  - o Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
  - o Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi") ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija
- Teška bolest jetre ili njezino postojanje u anamnezi, sve dok se vrijednosti jetrenih funkcija ne vrate na normalu
- Teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- Postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili tumori jetre u anamnezi
- Potvrđen nalaz ili sumnja na maligni tumor osjetljiv na spolne steroidne hormone (npr. tumor genitalnih organa ili dojki)
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje

## **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 Adrienne. 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 lijeka Adrienne.

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 u cirkulaciji

### **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 Adrienne, 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 Adrienne 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).

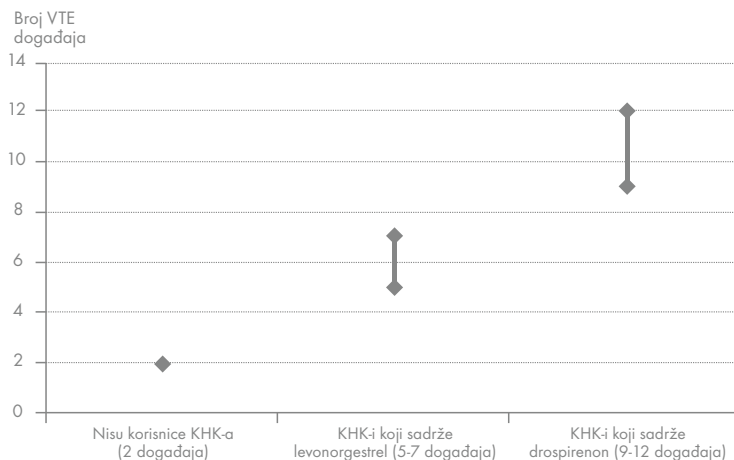
Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži drospirenon njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

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.

1 Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KOK-ima koji sadrže levonorgestrel.

2 Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KOK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

## Broj VTE događaja na 10000 žena u godinu dana



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

### Čimbenici rizika za VTE

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

Adrienne je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio "Kontraindikacije"). 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 omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio "Kontraindikacije")

Tablica 1: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera /tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena lijeka Adrienne 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 eritematosus, 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 superfijalnog 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 “Plodnost, trudnoća i dojenje”).

## **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:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

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

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

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 KOK-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). Adrienne je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio “Kontraindikacije”). 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 omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio “Kontraindikacije”).

**Tablica 2: Čimbenici rizika za ATE**

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života
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 veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	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).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni 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 sa ili bez napadaja.

Prilazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- 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 ispitivanjima opisan je povećan rizik od karcinoma grlića maternice u žena koje su dugo koristile kombiniranu oralnu kontracepciju (>5 godina), no i dalje je sporno u kojoj se mjeri taj rizik može pripisati neželjenim učincima spolnog ponašanja i prisutnosti drugih čimbenika, npr. humanog papiloma virusa (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR = 1,24) od nastanka raka dojke u žena koje koriste kombinirane oralne kontraceptive. Povećan rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prekida korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile kombiniranu oralnu kontracepciju je malen u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Ta ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Opaženo povećanje rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka kombinirane oralne kontracepcije ili kombinaciji oboje. Rak 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 su slučajevima u žena koje su koristile kombiniranu oralnu kontracepciju opisani benigni tumori jetre, a još rjeđe maligni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori doveli do životno opasnog intraabdominalnog krvarenja. Tumor jetre mora se uključiti u diferencijalnu dijagnozu u slučaju pojave jake boli u gornjem dijelu trbuha, povećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju kombiniranu oralnu kontracepciju.

Uz primjenu većih doza kombiniranih oralnih kontraceptiva (50 µg etinilestradiola) smanjen je rizik od raka endometrija i jajnika. Može li se to primijeniti i na niže doze kombiniranih oralnih kontraceptiva tek se mora potvrditi.

## • Ostala stanja

Progestagenska komponenta lijeka Adrienne antagonist je aldosterona i ima svojstvo da štedi kalij. U većini slučajeva ne treba očekivati povećanje razine kalija. Ipak, u jednom su se kliničkom ispitivanju razine kalija u serumu blago, premda ne značajno, povišile tijekom uzimanja drospirenona u nekih bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koje su istodobno uzimale lijekove koji štede kalij. Stoga se preporučuje provjeriti razinu serumskog kalija tijekom prvog ciklusa kontracepcije u žena sa znakovima bubrežnog zatajivanja i serumskim vrijednostima kalija prije kontracepcije pri gornjoj granici normale, te osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij (vidjeti također dio "Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija" koji se nalazi u cjelokupnom odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka).

Žene s hipertrigliceridemijom ili koje u obiteljskoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju mogu imati povišen rizik od nastanka pankreatitisa za vrijeme korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Premda je u mnogih žena koje uzimaju kombiniranu oralnu kontracepciju zabilježeno blago povišenje krvnog tlaka, klinički značajna povišenja tlaka su rijetka. Samo u tim rijetkim slučajevima opravdano je odmah prekinuti uzimanje kombiniranog oralnog kontraceptiva. Ako je tijekom uporabe kombiniranih oralnih kontraceptiva u žena koja već ima hipertenziju stalno povišena vrijednost krvnog tlaka ili ako značajno povišenje krvnog tlaka ne reagira primjerenom na liječenje antihipertenzivima, uzimanje kombiniranih oralnih kontraceptiva mora se prekinuti. Uporaba kombinirane oralne kontracepcije, u slučaju da se smatra primjerenom, može se nastaviti ako se normalne vrijednosti tlaka mogu postići pomoću antihipertenzivne terapije.

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

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

kolestazom; žučni kamenci; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko-uremički sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes i gubitak sluha povezan s otosklerozaom.

U žena s nasljednim angioedemom, egzogeni estrogene mogu dovesti do indukcije ili egzacerbacije simptoma angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid uzimanja kombiniranog oralnog kontraceptiva sve dok se parametri jetrenih funkcija ne vrate na normalu. U slučaju povratka kolestatske žutice i/li pruritusa povezanog s kolestazom koji su se prethodno javili tijekom trudnoće ili prethodnog uzimanja spolnih steroida, potrebno je prestati uzimati kombinirane oralne kontraceptive.

Predma kombinirani oralni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da bi osobe sa šećernom bolešću koje koriste kombinirane oralne kontraceptive u niskim dozama (s <0.05 mg etinilestradiola) trebale promijeniti terapijsku shemu. Međutim, žene sa šećernom bolešću se mora strogo nadzirati, osobito u početku uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Opisano je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa tijekom primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva.

Povremeno se može pojaviti i kloazma, osobito u žena koje su je imale tijekom trudnoće. Žene sklone razvoju kloazme moraju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Jedna ružičasta tableta lijeka Adrienne sadrži 44 mg laktoze, dok jedna bijela tableta sadrži 89,5 mg laktoze. Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, koje su na prehrani bez laktoze, moraju tu količinu uzeti u obzir.

## Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Adrienne, 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 "Kontraindikacije") i upozorenjima (vidjeti dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi"). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom Adrienne 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 djelotvornost

Djelotvornost kombinirane oralne kontracepcije može biti smanjena u slučaju kad se, npr. propusti uzeti tableta s djelatnim tvarima (vidjeti dio "Doziranje i način primjene"), u slučaju probavnih poremećaja tijekom uzimanja djelatnih tableta (vidjeti dio "Doziranje i način primjene") ili u slučaju istodobnog uzimanja drugih lijekova (vidjeti dio "Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija") koji se nalazi u cjelokupnom odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka).

## Smanjena kontrola ciklusa

Tijekom uzimanja bilo kojih kombiniranih oralnih kontraceptiva može nastupiti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), osobito tijekom prvih mjeseci uzimanja. Stoga procjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla samo nakon razdoblja prilagodbe u trajanju od oko tri ciklusa.

Ako nepravilna krvarenja uporno traju ili nastupe nakon prethodnog pravilnih ciklusa, onda se moraju uzeti u obzir ne hormonalni uzroci. Indicirane su prikladne dijagnostičke mjere, koje mogu uključivati i kiretažu, kako bi se isključila maligna bolest ili trudnoća.

Prijelomno krvarenje tijekom faze placeba ne mora nastupiti u svih žena. Ako su se kombinirani oralni kontraceptivi uzimali u skladu s uputama opisanima u dijelu "Doziranje i način primjene", nije vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako se kombinirani oralni kontraceptivi nisu uzimali u skladu s uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako je to krvarenje izostalo dva puta uzastopno, mora se isključiti trudnoća prije nego što se nastavi s uzimanjem kombiniranih oralnih kontraceptiva.

## Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Primjena lijeka Adrienne nije indicirana tijekom trudnoće.

Ako tijekom korištenja lijeka Adrienne dođe do trudnoće, uzimanje tog preparata mora se odmah prekinuti. 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 nehotečno uzimala tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su neželjene učinke tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio "Neklinički podaci o sigurnosti primjene") koji se nalazi u cjelokupnom odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka). 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.

# Adrienne

etinilestradiol, drospirenon

Nema dovoljno podataka o primjeni lijeka Adrienne tijekom trudnoće na temelju kojih bi se moglo zaključiti da Adrienne 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 Adrienne (vidjeti dio "Doziranje i način primjene" i "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi").

## Dojenje

Kombinirana oralna kontracepcija može utjecati na dojenje, jer može smanjiti količinu mlijeka i promijeniti mu sastav. Stoga se uporaba kombinirane oralne kontracepcije općenito ne preporučuje dok dijete u potpunosti ne prekine s dojenjem. Tijekom uporabe kombinirane oralne kontracepcije, male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko. Te količine mogu utjecati na dijete.

## Plodnost

Adrienne je indiciran za sprječavanje trudnoće. Za informacije o vraćanju plodnosti u normalno stanje, vidjeti dio "Farmakodinamička svojstva" koji se nalazi u cjelokupnom odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka.

## **Nuspojave**

### **Često ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )**

Emocionalna nestabilnost, glavobolja, mučnina, bol u dojčkama, metroragija\*, amenoreja.

\* nepravilno krvarenje obično nestane tijekom kontinuiranog liječenja

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

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

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

## **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

## **BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-444853096

Za potpuni uvid u informacije o lijeku pogledajte cjelokupni odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku Adrienne 0,02 mg / 3mg filmom obložene tablete koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>