

1. IME ZDRAVILA

Daylette 3 mg/0,02 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

24 belih ali skoraj belih (aktivnih) filmsko obloženih tablet:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg drospirenona in 0,02 mg etinilestradiola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48,53 mg laktoza monohidrata in 0,070 mg sojinega lecitina.

4 zelene placebo (neaktivne) filmsko obložene tablete:

Filmsko obložena tableta ne vsebuje zdravilnih učinkovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza 37,26 mg, barvilo sončno rumeno FCF (E110) 0,003 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Aktivna tableta je bela ali skoraj bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta, premera približno 6 mm. Na eni strani je vtisnjena oznaka „G73”, na drugi strani oznake ni.

Placebo tableta je zelena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, premera približno 6 mm, brez vtisnjene oznake.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Daylette je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za venosko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Daylette v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Daylette

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Jemanje tablet je neprekinjeno. Tablete je treba jemati dnevno, neprekinjeno 28 dni zapored. Tablete iz naslednjega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevu, ko je bila vzeta zadnja tableta iz prejšnjega pretisnega omota. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi začne drugi ali tretji dan po tem, ko je ženska začela jemati zelene placebo tablete (zadnja vrsta) in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

Začetek jemanja zdravila Daylette

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Ženska mora začeti jemati tablete prvi dan naravnega ciklusa (tj. prvi dan mesečne krvavitve).

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirani peroralni kontraceptiv (KPK), nožnični prstan ali transdermalni obliž)

Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Daylette na dan, ki sledi dnevni, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilni učinkovini) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva oziroma najkasneje na dan, ki sledi dnevni obdobja brez tablet oziroma na dan, ki sledi dnevni, ko je vzela zadnjo neaktivno tableto njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Daylette jemati na dan odstranitve, najkasneje pa na dan, ko bi morala dobiti nov nožnični prstan ali transdermalni obliž.

- Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega sistema (IUS), ki sprošča progestagen.

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Daylette katerikoli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij na dan, ko bi morala prejeti naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih 7 dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko takoj začne jemati to zdravilo. Dodatna kontracepcija v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred začetkom uporabe kombinirane peroralne kontracepcije izključiti nosečnost ali počakati na prvo mesečno krvavitve.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Placebo tablet (zelenih tablet) iz zadnje (četrt) vrste pretisnega omota ni potrebno upoštevati. Vendar pa je treba izpuščene placebo tablete zavreči, da bi preprečili nenamerno podaljšanje obdobja jemanja placebo tablet. Sledeča navodila se nanašajo le na **izpuščene aktivne tablete**:

Če ženska vzame katerokoli tableto **manj kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katerokoli tableto **več kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru izpuščenih tablet se ravnamo po naslednjih osnovnih pravilih:

1. priporočeno obdobje brez hormonskih tablet je 4 dni, jemanja tablet se ne sme nikoli prekiniti za več kot 7 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično–hipofizno–ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi dati naslednje nasvete:

- 1.-7. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet kot je pozabila vzeti in bližje kot so obdobju jemanja placebo tablet, večje je tveganje za zanositev.

- 8.-14. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Če pa je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih sedmih dneh uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

- 15.-24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje obdobje jemanja placebo tablet. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi aktivnih tablet. 4 zelene placebo tablete iz zadnje vrste mora zavreči. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota mora začeti takoj. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse aktivne tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev v dneh, ko jemlje tablete.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj do 4 dni jemlje zelene placebo tablete iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je izpustila tablete, in naj potem nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja placebo tablet ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Ravnanje v primeru prebavnih motenj

V primeru hudih prebavnih motenj (npr. bruhanja ali driske) je absorpcija lahko nepopolna in je treba uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo.

Če se bruhanje pojavi v treh do štirih urah po zaužitju aktivne tablete je potrebno novo (nadomestno) tableto vzeti takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče, naj novo tableto vzame v 24 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če je minilo že več kot 24 ur, mora ravnati tako, kot je opisano v poglavju 4.2. »Ravnanje v primeru izpuščenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti potrebno dodatno tableto (tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če želi ženska odložiti mesečno krvavitev, naj takoj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota zdravila Daylette, ne da bi vzela placebo tablete iz načetega pretisnega omota. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi in še ni vzela vseh aktivnih tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Daylette naj nadaljuje po obdobju jemanja placebo tablet.

Če želi ženska premakniti začetek mesečne krvavitve na drug dan v tednu, kot jo ima sicer ob trenutnem razporedu jemanja tablet, lahko skrajša naslednje obdobje jemanja placebo tablet za toliko dni, kolikor želi. Kolikor krajše je to obdobje, toliko večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitve ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov se ne sme uporabljati v primeru spodaj naštetih bolezni. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- preobčutljivost na arašide ali sojo
- prisotnost ali tveganje za vensko trombembolijo (VTE)
 - venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT – deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE – pulmonary embolism])
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za vensko trombembolijo, kot je odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4)
 - veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)
- prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris)
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack))
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost za arterijsko trombembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija
- prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- huda ledvična okvara ali akutna ledvična odpoved
- prisotnost ali anamneza jetrnih tumorjev (benignih ali malignih)
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice.

Zdravilo Daylette je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Daylette pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj je treba ženski svetovati, da se posvetuje s svojim zdravnikom, če je treba uporabo zdravila Daylette prekiniti.

V primeru suma ali potrditve VTE ali ATE, je potrebno prekiniti jemanje kombiniranih hormonskih kontraceptivov. V primeru antikoagulantnega zdravljenja se je treba odločiti za ustrezne druge kontracepcijske metode zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarinov).

- Bolezni obtočil

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Daylette, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Daylette, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**

Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

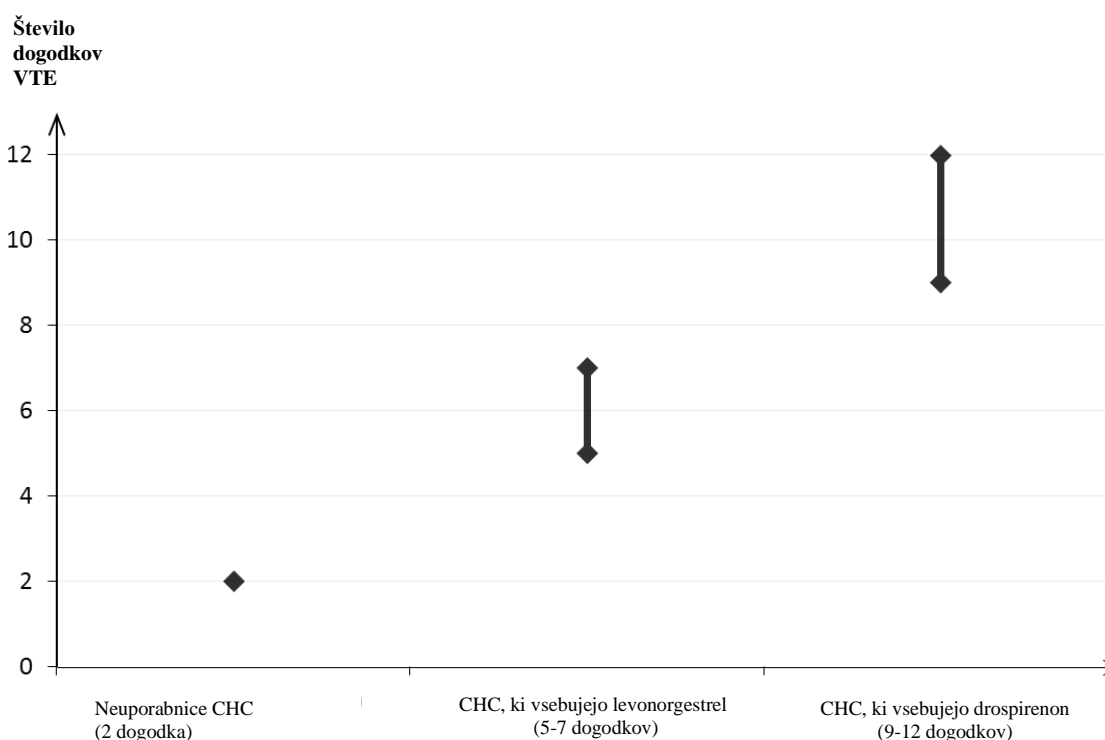
V obeh primerih je število VTE na leto manjše kot pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

¹ Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo levonorgestrel.

² Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Dejavniki tveganja za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno povečajo pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Daylette je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo obliža/tablet/obročka oz. prstana (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti

<p>Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.</p>	<p>druge kontracepcijske metode.</p> <p>Če uporaba zdravila Daylette ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.</p>
<p>Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)</p>	<p>Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.</p>
<p>Druga klinična stanja, povezana z VTE</p>	<p>Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.</p>
<p>Starost</p>	<p>Predvsem pri starejših od 35 let.</p>

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede "Plodnosti, nosečnosti in dojenja" glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zameglitve vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico). Uporaba zdravila Daylette je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

- Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka na materničnem vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive, vendar so mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati sočasnemu učinkom spolnega vedenja in drugim dejavnikom, npr. humanemu papilomavirusu (HPV), še vedno deljena.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Te študije ne dokazujejo vzročne povezave. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki so kdajkoli jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki kombiniranih peroralnih kontraceptivov niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje kombinirane peroralne kontraceptive, pojavijo huda bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Uporaba visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 µg etinilestradiola) zmanjša tveganje za pojav raka endometrija in jajčnika. Če to velja tudi za kombinirane peroralne kontraceptive z manjšimi odmerki, še ni potrjeno.

- Druga stanja

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Progesterin v tem zdravilu je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V klinični študiji so med jemanjem drospirenona pri nekaterih

ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je pri ženskah z motenim delovanjem ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji referenčne vrednosti, priporočljivo med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu, kar je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, poročali o majhnem povišanju krvnega tlaka, so klinično pomembna povišanja redka. Le v teh redkih primerih je upravičeno takojšnje prenehanje jemanja kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Če se med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva pri že prej obstoječi hipertenziji trajno povišane vrednosti krvnega tlaka ali pomembno povišan krvni tlak ne odzovejo ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je to primerno, kombiniran peroralni kontraceptiv ponovno uvede.

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni: zlatenica in/ali srbenje povezano s holestazo, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, *herpes gestationis*, z otosklerozo povezana izguba sluha.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah v delovanju jeter je včasih potrebno opustiti jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo. Če se ponovi holestatska zlatenica in/ali s holestazo povezano srbenje, ki sta se že prej pojavila med nosečnostjo ali predhodno uporabo spolnih steroidov, je treba z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi vplivajo na periferno odpornost proti inzulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo nizkoodmerne kontraceptive (vsebnost < 0,05 mg etinilestradiola), spreminjati režim zdravljenja. Kljub temu je treba ženske s sladkorno boleznijo med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Poročali so, da je med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prišlo do poslabšanja endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Občasno se lahko pojavijo kloazme, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečniških kloazem. Ženske, nagnjene h kloazmam, se morajo med uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov izogibati soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Daylette ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, voden glede na kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in posebna opozorila (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Daylette v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšana kontrola ciklusa

Pri vseh kombiniranih peroralnih kontraceptivih se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, ki traja približno tri cikle.

Če nepravilnosti krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklikih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri nekaterih ženskah se v obdobju jemanja placebo tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala kombinirani peroralni kontraceptiv v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva izključiti nosečnost.

Pomožne snovi

Aktivne filmsko obložene tablete vsebujejo 48,53 mg laktoze monohidrata, neaktivne tablete pa vsebujejo 37,26 mg laktoze na filmsko obloženo tableto. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Aktivne filmsko obložene tablete vsebujejo 0,07 mg sojinega lecitina na tableto. To zdravilo se ne sme dajati bolnicam z alergijo na arašide ali sojo.

Placebo filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Za ugotovitev možnih interakcij je treba prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Med kliničnimi preskušnji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3).

Zato morajo uporabnice zdravila Daylette pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcijo, ki vsebuje samo progestagen ali nehormonske metode). Zdravilo Daylette se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s temi kombinacijami zdravil.

Farmakokinetične interakcije

- Vpliv drugih zdravil na zdravilo Daylette

Do medsebojnih delovanj lahko pride z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime, kar ima lahko za posledico povečan očistek spolnih hormonov, kar lahko povzroči vmesne krvavitve in/ali neuspešnost kontracepcije.

Ravnanje

Indukcijo encimov je mogoče opaziti že po nekaj dneh zdravljenja. Na splošno je najizrazitejšo indukcijo encimov zaznati v nekaj tednih. Po prenehanju jemanja zdravila je lahko indukcija encimov prisotna še približno štiri tedne.

Kratkotrajno jemanje zdravila

Ženske, ki jemljejo zdravila, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov začasno uporabljati pregradno metodo ali kakšno drugo metodo za preprečevanje nosečnosti. Pregradno metodo je treba uporabljati v celotnem obdobju sočasnega zdravljenja z zdravili in še 28 dni po prenehanju takega zdravljenja. Če se zdravljenje z zdravili nadaljuje še v obdobje po tem, ko so bile tablete v škatlici s kombiniranim peroralnim kontraceptivom porabljene, je treba placebo tablete zavreči in takoj začeti z uporabo tablet iz naslednje škatlice s kombiniranim peroralnim kontraceptivom.

Dolgotrajno jemanje zdravila

Pri ženskah, dolgotrajno zdravljenih z zdravilnimi učinkovinami, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi so poročali o naslednjih medsebojnih delovanjih.

Snovi, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšana učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov), na primer:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila za zdravljenje HIV ritonavir, nevirapin in efavirenz in morda tudi felbamat, grizeofulvin, oksakarbazepin, topiramid in zdravila, ki vsebujejo zeliščni pripravek iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*).

Snovi s spremenljivimi vplivi na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov:

Kadar se uporabljajo sočasno s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, lahko številne kombinacije zaviralcev HIV proteaze in nenukleozidne reverzne transkriptaze, vključno s kombinacijami z zaviralci HCV, povečajo ali zmanjšajo koncentracije estrogena ali progestinov v plazmi. Naslednji učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Zato se je treba seznaniti s podatki o sočasnem predpisovanju zdravil za zdravljenje HIV/HCV, da bi lahko prepoznali možna medsebojna delovanja in vsa s tem povezana priporočila. V primeru kakršnega koli dvoma, morajo ženske, ki se zdravijo z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, dodatno uporabljati pregradno metodo za preprečevanje nosečnosti.

Snovi, ki zmanjšujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zaviralci encimov):

Klinični pomen morebitnih interakcij z zaviralci encimov še ni znan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo estrogena ali progestina ali obeh.

V študiji z večkratnim odmerjanjem kombinacije drospirenona (3 mg/dan)/etinilestradiola (0,02 mg/dan) je 10-dnevna sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola povečala $AUC_{(0-24 \text{ ur})}$ drospirenona za 2,7-krat in etinilestradiola za 1,4-krat.

Ob sočasni uporabi etorikoksiba v odmerkih od 60 mg/dan do 120 mg/dan s kombiniranim peroralnim kontraceptivom, ki vsebuje 0,035 mg etinilestradiola, se je plazemska koncentracija etinilestradiola povečala za 1,4- do 1,6-krat.

- Vpliv zdravila Daylette na druga zdravila

KOK lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih zdravilnih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Glede na inhibicijske študije *in vivo* pri prostovoljkah, ki so jemale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalni substrat, je klinično pomembna interakcija drospirenona v odmerkih 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin preko citokroma450 malo verjetna.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar vodi v šibko (npr. teofilin) ali zmerno (npr. tizanidin) povečanje njihovih plazemskih koncentracij.

- Druge oblike medsebojnega delovanja

Pri bolnicah brez ledvične okvare sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila Daylette z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

- Laboratorijske preiskave

Uporaba steroidnih kontraceptivov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, plazemskimi koncentracijami (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vezočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnost renina v plazmi in plazemskega aldosterona, kar je posledica njegovega blagega antimineralokortikoidnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Daylette se ne uporablja med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Daylette zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah niso odkrili povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo jemale kombinirane peroralne kontraceptive; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je ženska med nosečnostjo nenamerno jemala kombinirane peroralne kontraceptive.

Študije na živalih so pokazale neželene učinke med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem zdravilnih učinkovin. Splošne izkušnje z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov med nosečnostjo niso podale dokazov o dejanskem pojavljanju neželenih učinkov pri človeku.

Podatkov, ki so na voljo o jemanju drospirenona in etinilestradiola med nosečnostjo, je premalo, da bi dopuščali sklepe o negativnih učinkih zdravila drospirenon/etinilestradiol na nosečnost, zdravje ploda ali novorojenčka. Do sedaj ni na voljo ustreznih epidemioloških podatkov.

Pri ponovni uvedbi zdravila Daylette je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne neha dojiti. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materino mleko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

Plodnost

Zdravilo Daylette je indicirano za zaščito pred nosečnostjo. Glede informacij o povrnitvi plodnosti glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Za resne neželene učinke kombiniranih peroralnih kontraceptivov glejte poglavje 4.4.

Med jemanjem drospirenona in etinilestradiola so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Pogostost je ocenjena glede na podatke iz kliničnih preskušanj. Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Organski sistem (MedDRA)	Pogostost neželenih učinkov			
	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, trombocitemija	
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija	preobčutljivost, poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema
Bolezni endokrinega sistema			endokrina motnja	
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit, anoreksija, hiperkaliemija, hiponatriemija	
Psihiatrične motnje	čustvena labilnost	depresija, živčnost, zaspanost	anorgazmija, nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, parestezija	vrtočlavlava, tremor	
Očesne bolezni			konjunktivitis, suhost oči, očesna bolezen	
Srčne bolezni			tahikardija	

Žilne bolezni		migrena, varikozne vene, hipertenzija	venska trombembolija(VTE) , arterijska trombembolija(ATE) , flebitis, žilna bolezen, epistaksa, sinkopa	
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu, bruhanje, dispepsija, flatulenca, gastritis, driska	povečanje trebuha, prebavne motnje, občutek polnosti prebavil, hiatusna hernija, oralna kandidoza, zaprtje, suha usta	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			bolečine v predelu žolčnika, holecistitis	
Bolezni kože in podkožja		akne, pruritus, izpuščaj	kloazma, ekcem, alopecija, akneiformni dermatitis, suha koža, nodozni eritem, hipertrichoza, kožna bolezen, kožne strije, kontaktni dermatitis, fotosenzitivni dermatitis, vozlički v koži	multiformni eritem
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, mišični krči		
Motnje reprodukcije in dojk	boleče dojke, metroragija*, amenoreja	nožnična kandidoza, bolečine v predelu medenice, povečanje dojk, fibrocistične dojke, krvavitev iz maternice/nožnic e*, izcedek iz spolovil, vročinski oblivi, vaginitis, menstruacijske motnje, dismenoreja,	disparevnija, vulvovaginitis, krvavitev po spolnem odnosu, odtegnitvena krvavitev, cista dojke, hiperplazija dojk, neoplazma dojk, polip na materničnem vratu, atrofija endometrija, cista na jajčniku, povečanje maternice	

		hipomenoreja, menoragija, suhost nožnice, sumljiv izvid brisa po Papanicolaou, zmanjšanje libida		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, močnejše znojenje, edemi (generalizirani edem, periferni edem, edem obraza)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	

* neredne krvavitve med nadaljevanjem zdravljenja ponavadi minejo

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venskih trombemboličnih motenj,
- arterijskih trombemboličnih motenj,
- hipertenziji,
- jetrnih tumorjih,
- pojavu ali poslabšanju bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnovi bolezni, ulceroznem kolitisu, epilepsiji, materničnih miomih, porfiriji, sistemskem eritematoznem lupusu, *herpesu gestationis*, Sydenhamovi horei, hemolitično-uremičnem sindromu, holestatski zlatenici,
- kloazmah,
- zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo peroralne kontraceptive rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Medsebojna delovanja

Vmesne oz. prebojne krvavitve in/ali neučinkovitost kontracepcije so lahko posledica medsebojnih delovanj drugih zdravil (induktorji encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem zdravila Daylette ni še nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih tablet lahko pojavili: navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se lahko pojavi tudi pri deklicah pred menarho, če so zdravilo vzele po naključju. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil;
Progestageni in estrogeni, fiksne kombinacije, oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks za neuspešnost metode: 0,41 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,85).
Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,80 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 1,30).

Mehanizem delovanja

Kontracepcijski učinek zdravila Daylette temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, od katerih veljata za najpomembnejša zavrtje ovulacije in spremembe endometrija.

V študiji zaviranja ovulacije, ki je potekala 3 cikle, so primerjali drospirenon 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg v 24-dnevnom in 21-dnevnom režimu zdravljenja; razvoj foliklov je bil močnejše zavrt po 24-dnevnom režimu zdravljenja. Po v študiji načrtovani in namerni napaki v odmerjanju v tretjem ciklusu zdravljenja, je bila aktivnost jajčnikov, vključno z ubežnimi ovulacijami, prisotna v večjem deležu pri ženskah, ki so bile na 21-dnevnom režimu zdravljenja v primerjavi z ženskami, ki so bile na 24-dnevnom režimu zdravljenja. Aktivnost jajčnikov se je pri 91,8 % žensk, ki so bile na 24-dnevnom režimu zdravljenja, povmila na raven pred zdravljenjem že v prvem ciklusu po zdravljenju.

Zdravilo Daylette je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogenero in blago antimineralokortikoidno. Ne deluje estrogeno, glukokortikoidno in antiglukokortikoidno. Zato so farmakološke značilnosti drospirenona zelo podobne naravnemu hormonu progesteronu.

V kliničnih študijah so ugotovili, da blage antimineralokortikoidne lastnosti drospirenona/etinilestradiola povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

Da bi ocenili učinkovitost in varnost drospirenona in etinilestradiola pri ženskah z zmerno hudimi navadnimi aknami, so izvedli dve multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji.

V primerjavi s placebom se je po šestih mesecih zdravljenja z drospirenonom/etinilestradiolom, statistično značilno zmanjšalo število vnetnih lezij za 15,6% (49,3% v primerjavi s 33,7%), nevnetnih lezij za 18,5% (40,6% v primerjavi s 22,1%) in skupno število lezij za 16,5% (44,6% v primerjavi s

28,1%). Vrednoteno z lestvico ISGA (Investigator's Static Global Assessment), je tudi večji odstotek žensk dosegel oceni "čista koža" ali "skoraj čista koža", in sicer 11,8 % (18,6 % v primerjavi s 6,8 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drospirenon

Absorpcija

Po zaužitju se drospirenon hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 38 ng/ml, doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju posameznega odmerka. Biološka uporabnost je med 76 in 85 %. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost drospirenona.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi koncentracija drospirenona v serumu upada s končnim razpolovnim časom 31 ur. Drospirenon je vezan na serumski albumin ter se ne veže na spolne hormone vezoči globulin (SHBG) ali kortikoide vezoči globulin (CBG). Samo 3 - 5 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne kot prosti steroid. Z etinilestradiolom izzvano povečanje koncentracije SHBG ne vpliva na vezavo drospirenona na beljakovine v serumu. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi obsežno presnavlja. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, ki nastane z redukcijo in naknadno sulfatacijo. Drospirenon se tudi oksidativno presnavlja s pomočjo CYP3A4.

In vitro lahko drospirenon šibko do zmerno zavira encime citokroma P450, kot so CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Hitrost presnovnega očistka drospirenona iz seruma je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se v nespremenjeni obliki izloča le v sledih. Presnovki drospirenona se izločajo v blato in urin v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v urin in blato je približno 40 ur.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklusom jemanja so največje serumske koncentracije drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja, približno 70 ng/ml, dosežene po okoli 8 dneh zdravljenja. Koncentracija drospirenona v serumu se zaradi razmerja končnega razpolovnega časa in intervala odmerjanja akumulira za približno faktor 3.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv ledvične okvare

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina CLcr, 50–80 ml/min) primerljiva s tisto pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CLcr, 30–50 ml/min) je bila koncentracija drospirenona v serumu v povprečju 37 % višja kot pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Ženske z blago in zmerno ledvično okvaro so jemanje drospirenona dobro prenašale. Zdravljenje z drospirenonom ni klinično pomembno vplivalo na koncentracijo kalija v serumu.

Vpliv jetrne okvare

V študiji posameznega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter ni bilo povezano z značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega območja niti v primeru sladkorne bolezni niti sočasnega zdravljenja s spironolaktonom

(dveh dejavnikov, ki povečujeta nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da bolnice z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Med Japonkami in belkami niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona in etinilestradiola.

Etinilestradiol

Absorpcija

Zaužiti etinilestradiol se hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu, približno 33 pg/ml, doseže v 1 do 2 urah po zaužitju posameznega odmerka. Absolutna biološka uporabnost je zaradi predsistemske konjugacije in presnove prvega prehoda približno 60 %. Sočasno uživanje hrane je pri približno 25 % preiskovank zmanjšalo biološko uporabnost etinilestradiola, pri drugih pa ni bilo sprememb.

Porazdelitev

Koncentracija etinilestradiola v serumu se zmanjšuje v dveh fazah; za terminalno dispozijsko fazo je značilen razpolovni čas približno 24 ur. Etinilestradiol se v veliki meri, vendar nespecifično, veže na serumski albumin (približno 98,5 %) in sproži povečanje koncentracije SHBG in kortikoide vezočega globulina CBG v serumu. Ugotovljeni navidezni volumen porazdelitve je približno 5 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se obsežno presnavlja v črevesju in s prvim prehodom skozi jetra. V glavnem se presnavlja z aromatsko hidrosilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidrosiliranih in metiliranih presnovkov, ki so prisotni kot prosti presnovki in kot konjugati z glukuronidi in sulfatom. Hitrost presnovnega očistka etinilestradiola je približno 5 ml/min/kg.

In vitro je etinilestradiol reverzibilni zaviralec CYP2C19, CYP1A1 in CYP1A2 kot tudi zaviralec mehanizma delovanja CYP3A4/5, CYP2C8 in CYP2J2.

Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči v nespremenjeni obliki, je v zanemarljivi količini. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja in koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 2,0 do 2,3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona in etinilestradiola omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala odmerke pri uporabnicah drospirenona/etinilestradiola, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete(aktivna tableta):

laktoza monohidrat
koruzni škrob

koruzni škrob, predgelirani
makrogol poli(vinil alkohol) cepljeni kopolimer
magnezijev stearat

Filmska obloga (aktivna tableta):

polivinil alkohol
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 3350
lecitin (soja)

Jedro tablete (placebo tableta):

celuloza, mikrokristalna
laktoza
koruzni škrob, predgelirani
magnezijev stearat
silika, koloidna brezvodna

Filmska obloga (placebo tableta):

polivinil alkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
indigo karmin (E 132)
kinolin rumeno (E 104)
črni železov oksid (E172)
barvilo sončno rumeno FCF (E 110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Daylette 3 mg/0,02 mg filmsko obložene tablete je pakirano v brezbarvne, transparentne PVC/PE/PVDC-Al pretisne omote. Prestisni omoti so pakirani v škatlo; v vsaki škatli so priloženi navodilo za uporabo, etui za shranjevanje in tedenske nalepke.

Velikosti pakiranj:

1x (24+4) filmsko obloženih tablet
3 x (24+4) filmsko obloženih tablet
6 x (24+4) filmsko obloženih tablet
13 x (24+4) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00446/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 08. 12. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 1. 2023