

## 1. IME ZDRAVILA

Daylla 3 mg/0,02 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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 laktoze monohidrata in 0,070 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna kontracepcija.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Daylla 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 Daylla 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 Daylla**

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati dnevno, neprekinjeno 21 dni zapored. Tablete iz naslednjega pretisnega omota je treba začeti jemati po 7-dnevnem obdobju brez tablet, med katerim se ponavadi pojavi odtegnitvena krvavitve. Ta se ponavadi začne drugi ali tretji dan po zadnji tableti in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

#### **Začetek jemanja zdravila Daylla**

- *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 (kombiniranih peroralnih kontraceptivov (KPK), nožničnega prstana ali transdermalnega obliža)*  
Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Daylla na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilni učinkovini) njenega predhodnega KPK oziroma najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevu obdobja brez tablet oziroma na dan, ki sledi dnevu, ko je

vzela zadnjo neaktivno tableto njenega predhodnega KPK. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Daylla 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 intrauterinoga sistema (IUS), ki sprošča progestagen.*

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Daylla 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 zdravilo Daylla. Dodatna kontracepcija v tem primeru ni potrebna.

- *Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti*

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Daylla 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Daylla 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 krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

### **Ravnanje v primeru izpuščenih tablet**

Če ženska vzame katerokoli tableto **manj kot 12 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 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru izpuščenih tablet se ravnamo po naslednjih osnovnih pravilih:

1. 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. teden**  
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 rednemu obdobju brez tablet, večje je tveganje za zanositev.
- **2. teden**  
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.
- **3. teden**  
Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje čas 7-dnevnega obdobja brez 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. Z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota mora začeti takoj, ko je načeti omot porabljen, se pravi, da med pretisnima omotoma ne sme biti obdobja brez tablet. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve, preden vzame vse 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 tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima do 7-dnevni (vključno z dnevi, ko je izpustila tableto) premor brez tablet, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v prvem normalnem obdobju brez 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 tablete je potrebno novo (nadomestno) tableto vzeti takoj, ko je to mogoče. Če je le mogoče, naj novo tableto vzame v 12 urah od tedaj, ko ponavadi vzame tableto. Če je minilo že več kot 12 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 Daylla brez obdobja brez tablet. Mesečno krvavitev lahko odloga dokler želi in še ni vzela vseh tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Daylla naj nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez 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 brez tablet za toliko dni, kolikor želi. Kolikor krajši je premor, toliko večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in se bodo vmesna krvavitev ali krvavi madeži pojavili med jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi mesečne krvavitve).

## **4.3 Kontraindikacije**

Kombiniranih peroralnih kontraceptivov (KPK) se ne sme uporabljati pri spodaj naštetih boleznih. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo KPK, 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 tromboembolijo (VTE)
  - venska tromboembolija – 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 tromboembolijo, 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 tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4)

- prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
  - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija 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 tromboembolijo, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant)
  - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi
  - veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo 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 dojke) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitev iz nožnice.

Zdravilo Daylla 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 Daylla 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 Daylla 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, norgestimati ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, kot je zdravilo Daylla, 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 Daylla, 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.**

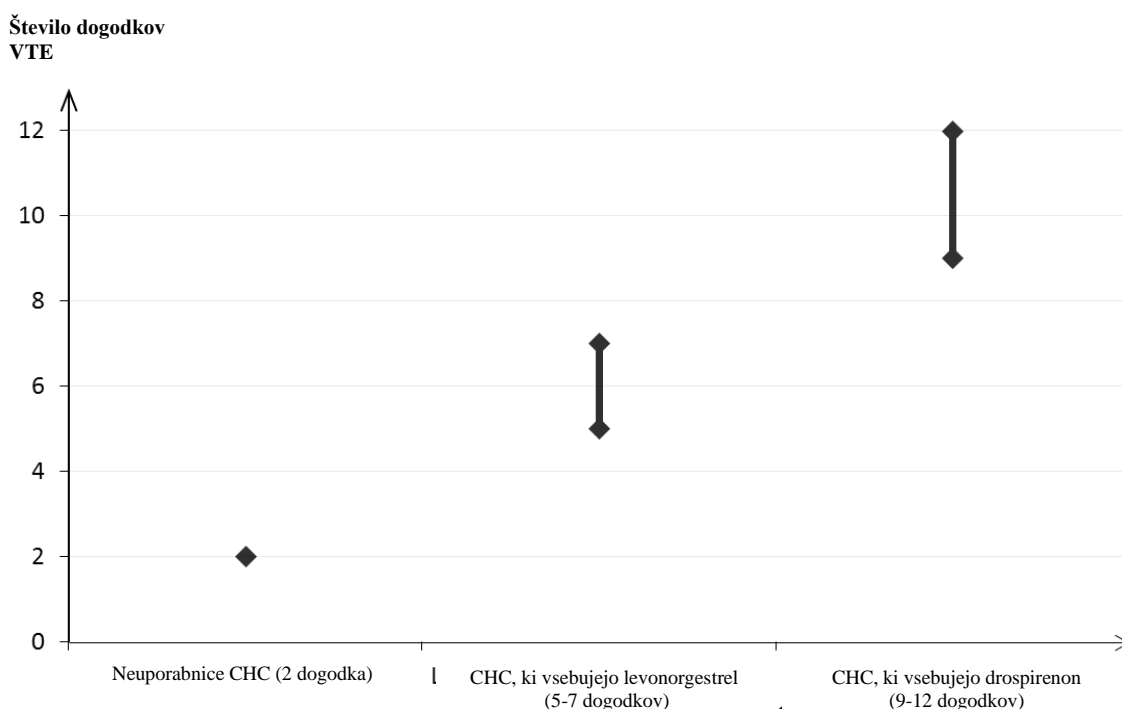
Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Ocenjuje<sup>1</sup> 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 6<sup>2</sup> 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.

### 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 Daylla 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,

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

<sup>2</sup> 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.

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**

<b>Dejavnik tveganja</b>	<b>Opomba</b>
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m <sup>2</sup> )	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  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.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo tablet (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 druge kontracepcijske metode.  Če uporaba zdravila Daylla ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska 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.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

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 Daylla 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**

<b>Dejavnik tveganja</b>	<b>Opomba</b>
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 <sup>2</sup> )	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	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.

50 letom starosti).	
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 KPK. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja KPK. 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 KPK, 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 KPK, bioloških učinkov KPK ali kombinacije obojega. Pri ženskah, ki so kdajkoli jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalnem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki kombiniranih peroralnih kontraceptivov niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale KPK, 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 KPK, pojavijo huda bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati možnost jetrnega tumorja.



Uporaba visokoodmernih KPK (0,05 mg 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.

Progestagen 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 KPK obstaja večje tveganje za pankreatitis.

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

Poročali so, da se tako med nosečnostjo kot med jemanjem KPK lahko pojavijo ali poslabšajo naslednje bolezni, toda trdnih dokazov o njihovi povezanosti z jemanjem KPK 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 estrogene lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah v delovanju jeter je včasih potrebno opustiti jemanje KPK, 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 KPK prenehati.

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

Poročali so, da je med jemanjem KPK 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 KPK izogibati soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

### **Zdravniški pregled/posvet**

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Daylla 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 Daylla 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 in upošteva navodilo za uporabo. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti na temelju uveljavljenih smernic 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 KPK se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

### **Zmanjšana kontrola ciklusa**

Pri vseh KPK 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 brez tablet ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska jemala KPK v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalno odtegnitveno krvavitvijo KPK ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem KPK izključiti nosečnost.

### *Pomožne snovi*

To zdravilo vsebuje 48,53 mg laktoze monohidrat na tableto. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo vsebuje 0,070 mg sojinega lecitina na tableto. To zdravilo se ne sme dajati bolnicam z alergijo na arašide ali sojo.

## **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 Daylla preiti na alternativno metodo kontracepcije (npr. kontracepcijo samo s progesteronom ali nehormonske metode) pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami zdravil. Zdravilo Daylla se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s temi kombinacijami zdravil.

## Farmakokinetične interacije

- Učinki drugih zdravil na zdravilo Daylla

Do medsebojnega delovanja lahko pride pri zdravilih, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve in/ali neuspešnost kontracepcije.

### Ravnanje

Do indukcije encimov lahko pride že po nekaj dnevih zdravljenja. Na splošno je največja indukcija encimov opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

### Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, bi morale v obdobju sočasnega jemanja takšnega zdravila poleg KPK prehodno uporabljati še pregradno ali katero drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno metodo morajo uporabljati ves čas sočasnega jemanja zdravil in še 28 dni po prenehanju jemanja. Če sočasno zdravljenje traja še po koncu jemanja kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, morajo ženske takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota, brez običajnega obdobja brez tablet.

### Dolgotrajno zdravljenje

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

V literaturi so bila opisana naslednja medsebojna delovanja.

*Učinkovine, ki povečajo očistek KPK (zmanjšana učinkovitost KPK z indukcijo encimov), npr:* Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno tudi felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat in zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

*Učinkovine s spremenljivim učinkom na očistek KPK:*

Ob sočasni uporabi KPK lahko več kombinacij z zaviralci proteaz HIV in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, vključno z inhibitorji hepatitisa C virusa, poveča ali zmanjša plazemske koncentracije estrogena ali progestinov. Neto učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

Ob sočasnem jemanju zdravil za zdravljenje HIV ali hepatitisa C, se je potrebno posvetovati, da se prepozna možne interakcije in da primerna priporočila. V primeru dvoma naj ženske, ki jemljejo zaviralce proteaz ali nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze uporabijo dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

*Učinkovine, ki zmanjšajo očistek KPK (zaviralci encimov):*

Klinični pomen potencialnih interakcij z zaviralci encimov ostaja neznan.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča koncentracije estrogena, progestina ali obeh v plazmi.

V študiji večkratnih odmerkov kombinacije drospirenona (3 mg/dan)/etinilestradiola (0,02 mg/dan) je ob sočasnem dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola 10 dni prišlo do povečanja AUC(0-24 h) drospirenona za 2,7-krat in etinilestradiola za 1,4-krat.

Izkazalo se je, da odmerki etorikoksiba od 60 do 120 mg/dan povečajo koncentracije etinilestradiola v plazmi za 1,4- do 1,6-krat, kadar se ti jemljejo sočasno s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo 0,035 mg estradiola.

- Učinki zdravila Daylla na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi 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.

Na podlagi študij interakcij *in vivo* pri prostovoljkah, ki so uporabljale omeprazol, simvastatin in midazolam kot označevalni substrat, je klinično pomembna interakcija pri 3 mg odmerkih drospirenona, zaradi presnove drugih zdravilnih učinkovin preko citokroma P450, malo verjetna.

Klinični podatki nakazujejo, da etinilestradiol zavira očistek substratov CYP1A2, kar povzroči šibko (npr. teofilina) ali zmerno (npr. tizanidina) povečanje njihovih koncentracij v plazmi.

- 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 Daylla 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 Daylla se ne uporablja med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Daylla 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 KPK; prav tako niso odkrili teratogenih učinkov, če je ženska med nosečnostjo nenamerno jemala KPK.

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 KPK med nosečnostjo niso podale dokazov o dejanskem pojavljanju neželenih učinkov pri človeku.

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

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

### Dojenje

KPK lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato jemanje KPK na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati otroka povsem ne neha

dojiti. Med jemanjem KPK se lahko v materino mleko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine lahko vplivajo na otroka.

#### 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 KPK, niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Glede resnih neželenih učinkov pri ženskah, ki jemljejo KPK, glejte poglavje 4.4.

Med jemanjem 3 mg drospirenona in 0,02 mg etinilestradiola so bili opisani naslednji neželeni učinki:

**Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnost je ocenjena glede na podatke iz kliničnih preizkušanj.**

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov			
	Pogosto ≥1/100 do <1/10	Občasno ≥1/1000 do <1/100	Redko ≥1/10 000 to <1/1000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		kandidoza herpes simpleks		
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		alergijska reakcija	astma	poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		povečan apetit		
<b>Psihiatrične motnje</b>	čustvena labilnost	depresija živčnost motnje spanja		
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	parestezija vrtoglavica		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			naglušnost	
<b>Očesne bolezni</b>		motnje vida		
<b>Srčne bolezni</b>		ekstrasistole tahikardija		
<b>Žilne bolezni</b>		pljučna embolija hipertenzija hipotenzija migrena varikozne vene	venska tromboembolija (VTE) arterijska tromboembolija (ATE)	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		faringitis		
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu	navzea		

		bruhanje gastroenteritis diareja zaprtje prebavne motnje		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	akne	angioedem alopecija ekcem pruritus izpuščaj suha koža seboreja kožne bolezni	nodozni eritem multiformni eritem	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v vratu bolečine v okončinah mišični krči		
<b>Bolezni sečil</b>		cistitis		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	boleče dojke povečanje dojk občutljive dojke dismenoreja metroragija	novotvorbe dojk fibrocistične dojke galaktoreja ciste na jajčnikih vročinski oblivi menstruacijske motnje amenoreja menoragija nožnična kandidoza vaginitis izcedek iz nožnice vulvovaginalne bolezni suhost nožnice bolečine v medenici sumljiv bris po Papanicolaou zmanjšanje libida		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		edem astenija bolečine čezmerna žeja povečano potenje		
<b>Preiskave</b>	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase		

#### 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 KPK, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venskih trombemboličnih motnjah,
- arterijskih trombemboličnih motnjah,
- hipertenziji,

- jetrnih tumorjih,
- pojavu ali poslabšanju bolezni, katerih povezanost z jemanjem KPK 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 KPK, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.

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

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo KPK 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 KPK. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

#### *Medsebojno delovanje*

Posledice medsebojnega delovanja med peroralnimi kontraceptivi in drugimi zdravili (ki inducirajo encime) so lahko vmesne krvavite in/ali neučinkovitost kontraceptivov (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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

S prevelikim odmerjanjem zdravila Daylla ni še nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi so simptomi, ki bi se lahko pojavili v takšnem primeru, 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 estrogenski, fiksne kombinacije  
 oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks: za neuspešnost metode: 0,11 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,60)  
 Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,31 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,91)

#### Mehanizem delovanja

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

Zdravilo Daylla 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 povzročajo blag antimineralokortikoidni učinek.

## **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 zaužitju 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 je podvržen tudi oksidativni presnovi, ki jo katalizira CYP3A4.

*In vitro* lahko drospirenon šibko ali zmerno zavre encime citokroma P450: 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 neznatni količini. Presnovki drospirenona se izločajo v blato in seč v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov s sečem in blatom 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 enkratnega 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 končno 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 kortikoid 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 hidroksilacijo, vendar nastane pri presnovi veliko različnih hidroksiliranih 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 ter prav tako t. i. samomorilski zaviralec 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 pri uporabnicah presegala odmerke drospirenona in etinilestradiola, so opazali učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
koruzni škrob, predgelirani  
makrogol polivinil alkohol cepljeni kopolimer  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

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

### **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 ovojnine in vsebina**

Brezbarvni, transparentni PVC/PE/PVDC-Al pretisni omoti. Prestisni omoti so pakirani v zložljivi škatli s priloženim navodilom za uporabo in torbico za shranjevanje.

Velikosti pakiranj:

1x21 filmsko obloženih tablet  
3 x 21 filmsko obloženih tablet  
6 x 21 filmsko obloženih tablet  
13 x 21 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

H/11/00447/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 12. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 4. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 1. 2023