

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Palandra 0,03 mg/3 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,03 mg etinilestradiola in 3 mg drospirenona.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza 46 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

svetlo rumena, okrogla tableta na obeh straneh konveksna in na eni strani označena z vtisnjenima črkama »DO« v pravilnem šesterokotniku

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Palandra je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Palandra 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 Palandra

Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, če je potrebno z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Tablete je treba jemati neprekinjeno 21 dni zapored, vsak dan po eno tableto. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati po 7-dnevnem obdobju brez tablet; v tem obdobju se ponavadi pojavi odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se ponavadi pojavi drugi ali tretji dan po zadnji tableti in lahko traja še med jemanjem prvih tablet iz novega pretisnega omota.

##### Kako začeti jemati zdravilo Palandra

- Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

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

- Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombinirane peroralne kontracepcijske tablete, nožnični prstan ali transdermalni obliž)

Če je mogoče, naj ženska začne jemati zdravilo Palandra na dan, ki sledi dnevu, ko je vzela zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje zdravilno učinkovino) njenega predhodnega kombiniranega peroralnega kontraceptiva 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 kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Če je uporabljala nožnični prstan ali transdermalni obliž, naj začne zdravilo Palandra 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 dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen na zdravilo Palandra kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Ženska lahko začne zdravilo Palandra jemati takoj. Dodatna kontracepcijska metoda v tem primeru ni potrebna.

- Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Palandra 21. do 28. dan po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Palandra 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 dejanskim začetkom uporabe kombiniranih peroralnih kontraceptivov izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

### Ravnanje v primeru, ko je ženska pozabila vzeti tablete

Če ženska vzame katero koli 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 katero koli tableto **več kot 12 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. jemanja tablet se ne sme prekinili 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 svetovati naslednje:

- 1. teden

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno 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 ko je pozabila vzeti in bližje ko so rednemu obdobju brez tablet, večje je tveganje za zanositev.

- 2. teden

Ženska mora vzeti zadnjo pozabljeno 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 pozabljeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Če 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 obdobje 7-dnevnega obdobja brez tablet. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje zaščite pred nosečnostjo. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo pozabljeno 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 pozabljeno 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 novega pretisnega omota mora začeti takoj, ko je porabila tablete iz načetega pretisnega omota, kar pomeni, 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 še jemlje tablete.
2. Ženski se lahko svetuje, da preneha z jemanjem tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru naj ima do 7-dnevno (vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete) obdobje brez tablet, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v prvem rednem 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 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, ko je ženska pozabila vzeti tablete". 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 Palandra, t.j. brez obdobja brez tablet. Mesečno krvavitev lahko odlaga dokler želi, vendar le dokler ni vzela vseh tablet iz drugega pretisnega omota. V času odloga se lahko pojavijo vmesna krvavitev ali krvavi madeži. Z rednim jemanjem zdravila Palandra naj nadaljuje po običajnem 7-dnevnem obdobju brez tablet.

Če želi ženska premakniti začetek (prvi dan) 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, kot želi. Kolikor krajše je obdobje brez tablet, toliko večja je možnost, 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 (CHC) ni dovoljeno uporabljati v naslednjih stanjih. Če se katera od teh bolezni prvič pojavi med uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati.

- prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)
  - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulantami) 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 jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali
- huda ledvična okvara ali akutna odpoved ledvic
- prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev
- znane maligne bolezni, občutljive za spolne steroide (npr. rak spolnih organov ali dojk) ali sum nanje
- diagnostično neopredeljena krvavitve iz nožnice
- preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

### 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 Palandra 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 Palandra prekiniti.

V primeru suma ali ugotovljene VTE oziroma ATE je treba prekiniti uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov. Ob začetku antikoagulacijskega zdravljenja je treba zaradi teratogenih učinkov antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) uvesti alternativno kontracepcijsko metodo.

- Žilne bolezni

## **Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)**

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko trombembolijo (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 Palandra, 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 Palandra, 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**

Število dogodkov  
VTE

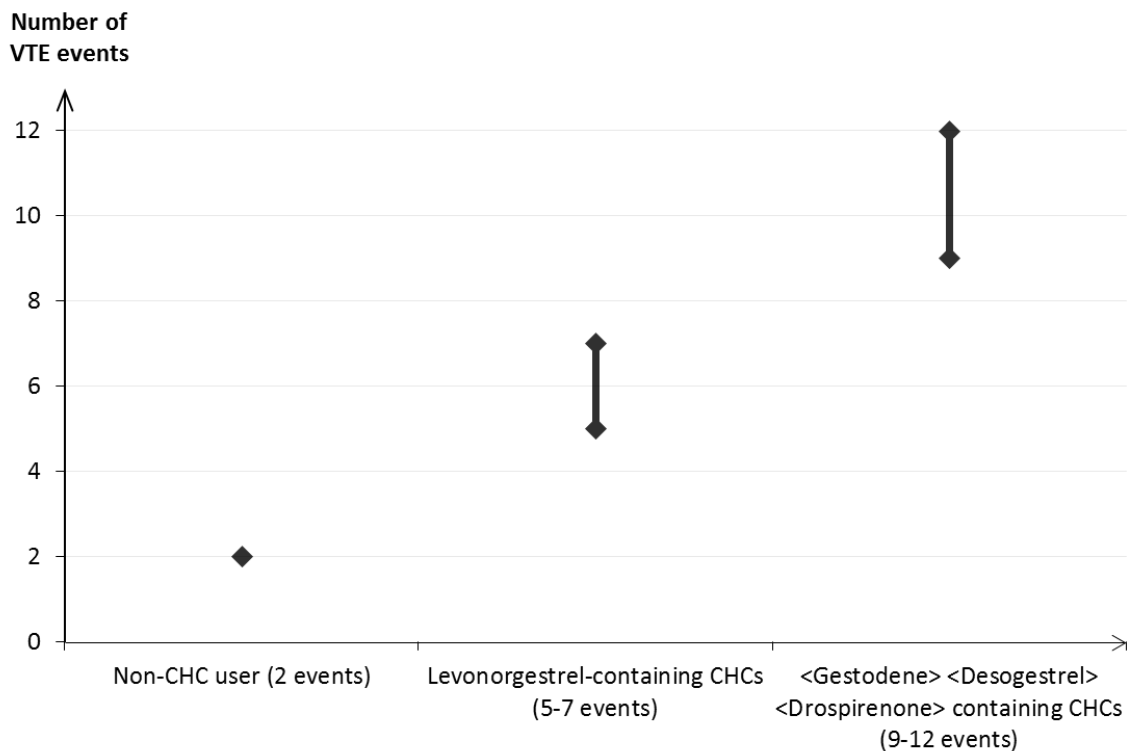
Neuporabnice CHC (2 dogodka)

CHC, ki vsebujejo levonorgestrel  
(5-7 dogodkov)

CHC, ki vsebujejo drospirenon  
(9-12 dogodkov)

<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.



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 tromboembolične 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 Palandra 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 njeno 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 <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	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 Palandra ni bila predhodno

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.	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 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 omotico;
- 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 zamegljenega 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 smrtno.

## 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 Palandra 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 njeno 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 <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 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, omotico, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno 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, vrat, 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 materničnega vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale kombinirane peroralne kontraceptive. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papilomavirusa (HPV), so 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 jemljejo/so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive poročali o benignih, še redkeje 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 močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialnodiagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Uporaba visokoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov (50 mikrogramov 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

Progestagen v zdravilu Palandra 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 ledvično okvaro in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povečane vrednosti kalija v serumu. Zato je treba pri ženskah z motnjo v delovanju ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji, med prvim ciklusom zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu, to 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 so lahko med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov izpostavljene večjemu tveganju 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 z jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov prenehati. Če se pri bolnici z antihipertenzivnim zdravljenjem dosežejo normotenzivne vrednosti, se lahko, če je 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 s holestazo povezanim srbenjem, žolčni kamni, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, Sydenhamova horea, herpes gestationis, z otosklerozo povezana naglušnost.

Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja 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 kombiniranega peroralnega kontraceptiva takoj prekiniti.

Čeprav lahko kombinirani peroralni kontraceptivi 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 kombiniranih peroralnih kontraceptivov skrbno spremljati, zlasti na začetku jemanja.

Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov je opisano poslabšanje 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 in ultravijoličnemu sevanju.

Ena tableta zdravila Palandra vsebuje 46 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze morajo to upoštevati.

### **Zdravniški pregled/posvet**

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Palandra 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, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Palandra 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 vsaki posameznici.

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, ko ženska pozabi vzeti tablete (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

### **Zmanjšan nadzor 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, po približno treh ciklih.

Če neredne krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba pretehtati možnost ne hormonskih 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 zdravilo Palandra redno, v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo zdravila Palandra ni jemala v skladu s temi navodili ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem zdravila Palandra izključiti nosečnost.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opozorilo: Za ugotovitev možnih interakcij z drugimi zdravili je treba pred začetkom jemanja prebrati tudi navodila za predpisovanje sočasno uporabljenih zdravil.

- Učinki drugih zdravil na zdravilo Palandra

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske metode.

##### Ukrepi

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

##### Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg kombiniranih peroralnih kontraceptivov prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet iz enega pretisnega omota, je treba neaktivne tablete zavreči in takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.

##### Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, ne hormonske kontracepcijske metode.

*Učinkovine, ki povečujejo očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kombiniranih peroralnih kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr. barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topirammat in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).*

##### *Učinkovine z različnimi učinki na očistek kombiniranih peroralnih kontraceptivov*

Pri sočasnem zdravljenju s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, tudi kombinacije s zaviralci HCV lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progesterona. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

O sočasno uporabljenih zdravilih za zdravljenje HIV/HCV se je treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnihkoli priporočil. V primeru kakršnih koli nejasnosti mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Glavni presnovki drospirenona v človeški plazmi nastanejo brez sodelovanja sistema citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi zaviralci tega encimskega sistema vplivali na presnovo drospirenona.

- Učinki zdravila Palandra 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.

Glede na inhibicijske študije *in vitro* ter študije medsebojnega delovanja *in vivo* pri prostovoljkah, ki so jemale omeprazol, simvastatin in midazolam kot označevalni substrat, je interakcija drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih zdravilnih učinkovin malo verjetna.

- Druge oblike medsebojnega delovanja

Pri bolnicah, ki nimajo ledvične okvare, sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasno jemanje zdravila Palandra 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, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (nosilnih) beljakovin, npr. kortikosteroide vežočega globulina in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. Spremembe so praviloma znotraj normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenon poveča aktivnosti renina in aldosterona v plazmi, kar je posledica njegovega blagega antimineralokortikoidnega delovanja.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zdravilo Palandra se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Če ženska med jemanjem zdravila Palandra zanosi, mora takoj prenehati z jemanjem. V obsežnih epidemioloških študijah s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, 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 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 ne dokazujejo dejanskega pojavljanja neželenih učinkov pri človeku.

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

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

## Dojenje

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Jemanje kombiniranih peroralnih kontraceptivov na splošno ni priporočljivo, dokler doječa mati povsem ne preneha z dojenjem. Med jemanjem kombiniranih peroralnih kontraceptivov se lahko v materinem mleku izloča majhna količina kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov. Te količine pa 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 kombinirane peroralne kontraceptive niso ugotovili vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Glede resnih neželenih učinkov pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, glejte tudi poglavje 4.4.

Organski sistem (MedDRA)	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, astma
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje	povečan libido, zmanjšan libido	
Bolezni živčevja	glavobol		
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta			naglušnost
Žilne bolezni	migrena	hipertenzija, hipotenzija	venska tromboembolija (VTE) arterijska tromboembolija (ATE)
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, driska	
Bolezni kože in podkožja		akne, ekcem, srbenje, alopecija	nodozni eritem, multififormni eritem
Motnje reprodukcije in dojk	menstruacijske motnje, vmesne krvavitve, bolečine v dojkah, napete dojke, levkoreja nožnična kandidoza	povečanje dojk, vaginitis	izcedek iz dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zastajanje tekočine, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa	

## Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in tromboembolične 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:

- venske trombembolične motnje
- arterijske trombembolične motnje
- hipertenzija
- jetrni tumorji
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem kombiniranega peroralnega kontraceptiva ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove choree, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice
- kloazma
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja kombiniranega peroralnega kontraceptiva, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo.
- Pri ženskah s hereditarnim angioedemom lahko eksogeni estrogeni sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo kombinirane 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.

#### *Interakcije*

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcijske metode lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev 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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

S prevelikim odmerjanjem zdravila Palandra še ni nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja lahko pojavili navzea, bruhanje in pri mladih dekletih rahla krvavitev iz nožnice. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: gestageni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA12

Pearlov indeks (neuspešnost metode): 0,09 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,32).

Celotni Pearlov indeks (neuspešnost metode in nepravilna raba): 0,57 (zgornji dvostranski 95 % interval zaupanja: 0,90).

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

Zdravilo Palandra je kombiniran peroralni kontraceptiv, ki vsebuje etinilestradiol in progestagen drospirenon. V terapevtskih odmerkih deluje drospirenon tudi antiandrogeno 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 zdravila Palandra 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 upada s končnim razpolovnim časom 31 ur. Drospirenon je vezan na serumski albumin ter se ne veže na spolne hormone vežeči globulin (SHBG) ali kortikoide vežeči globulin (CBG). Samo 3 - 5 % celotne koncentracije zdravilne učinkovine v serumu je prisotne v obliki prostega steroida. 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 v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kislina oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat; oba nastaneta brez sodelovanja encimskega sistema P450. Drospirenon se v neznatni meri presnovi s citokromom P450 3A4 in *in vitro* dokazano zavre ta encim ter citokrom P450 1A1, citokrom P450 2C9 in citokrom P450 2C19.

### Izločanje

Hitrost izločanja drospirenona iz seruma je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se le v neznatni količini izloča nespremenjen. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. Razpolovni čas izločanja presnovkov v seču in blatu je približno 40 ur.

### Stanje dinamičnega ravnovesja

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

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

Serumska koncentracija drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ženskah z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina [CLcr] 50–80 ml/min) primerljiva tisti 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.

#### *Jetrna okvara*

V študiji enkratnega odmerka je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro 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 jetrno okvaro (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. Po uporabi 30 µg doseže največjo koncentracijo v plazmi, približno 100 pg/ml, v 1 do 2 urah po zaužitju. Etinilestradiol je podvržen obsežni presnovi prvega prehoda, ki pa kaže velike razlike med posamezniki. Absolutna biološka uporabnost je približno 45 %.

#### Porazdelitev

Etinilestradiol ima navidezni volumen porazdelitve 5 l/kg, na beljakovine v plazmi pa se veže približno 98 %. Etinilestradiol inducira sintezo spolne hormone vežočega globulina (SHBG) in kortikosteroide vežočega globulina (CBG) v jetrih. Med zdravljenjem s 30 µg etinilestradiola se koncentracija SHBG v plazmi poveča s 70 na približno 350 nmol/l.

Etinilestradiol v majhni količini prehaja v materino mleko (0,02 % odmerka).

#### Biotransformacija

Etinilestradiol se popolnoma presnovi (presnovni plazemski očistek je 5 ml/min/kg).

#### Izločanje

Delež etinilestradiola, ki se izloči nespremenjen, je nepomemben. Razmerje med izločanjem presnovkov etinilestradiola v seču in z žolčem je 4:6. Razpolovni čas izločanja presnovkov je približno 1 dan. Razpolovni čas izločanja je 20 ur.

#### Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v drugi polovici ciklusa jemanja. Koncentracija etinilestradiola v serumu se akumulira za približno faktor 1,4 do 2,1.

### **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 v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrili embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo kot specifični za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah zdravila Palandra, so opazili 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  
predgelirani koruzni škrob  
povidon K25  
magnezijev stearat

#### *Filmska obloga*

hipromeloza (E 464)  
makrogol 6000  
smukec  
titanov dioksid (E 171)  
rumeni železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC / aluminija.

Velikosti pakiranj:

21 tablet  
3 x 21 tablet  
6 x 21 tablet  
13 x 21 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Bayer d.o.o.  
Bravničarjeva 13  
Ljubljana

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01207/001-004

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

Datum prve odobritve: 07.09.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19.12.2014