

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daylette, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 białe lub prawie białe (aktywne) tabletki powlekane:
każda tabletki powlekana zawiera 3 mg drospirenonu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda tabletki powlekana zawiera 48,53 mg laktozy jednowodnej i 0,070 mg lecytyny sojowej.

4 zielone powlekane (nieaktywne) tabletki placebo:
tabletki te nie zawierają substancji czynnych.

Substancje pomocnicze: laktoza bezwodna 37,26 mg i żółcień pomarańczowa (E 110) 0,003 mg.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki zawierające substancję czynną są to białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, ze wytłoczonym oznaczeniem „G73” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

Tabletki placebo są to zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, bez wytłoczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Droga podania: podanie doustne

Jak stosować produkt leczniczy Daylette

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na blisterze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Nie należy robić przerw w stosowaniu tabletek. Przez 28 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po rozpoczęciu przyjmowania tabletek placebo (ostatni rząd) i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Daylette

- Brak antykoncepcji hormonalnej w ostatnim miesiącu

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesiączkowego (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesiączkowego).

- Zmiana z innego złożonego preparatu antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, terapeutyczny system dopochwowy lub system transdermalny, plaster)

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Daylette w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub w dniu następującym po przyjęciu tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra, kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Daylette w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

- Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant lub domaciczny system uwalniający progestagen (IUS))

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Daylette po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Tabletki placebo z ostatniego (czwartego) rzędu opakowania blistrowego mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe zalecenia dotyczą **ominięcia tabletki zawierającej substancję czynną**.

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 4 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- Dni 1-7.
Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować mechaniczną metodę, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem, a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.
- Dni 8-14.
Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki, kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.
- Dni 15-24.
Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez następne 7 dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek aktywnych. Cztery tabletki z ostatniego rzędu opakowania (tabletki placebo) należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego. Do czasu zakończenia stosowania aktywnych tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania aktywnych tabletek z bieżącego opakowania. W takim przypadku powinna przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu opakowania przez okres do 4 dni, wliczając w to dni, w których pominięła tabletki, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego.

Jeżeli pacjentka pominięła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszego planowego okresu przyjmowania tabletek placebo, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancję czynną, należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania blistrowego.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego opakowania blistrowego produktu leczniczego Daylette, bez przyjmowania tabletek placebo z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia aktywnych tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Daylette należy powrócić po zastosowaniu tabletek placebo.

Jeżeli pacjentka chce zmienić dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienia śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w razie występowania któregokolwiek z wymienionych poniżej stanów.

Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zakrzepica żylna występująca obecnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Zakrzepica tętnicza występująca obecnie lub w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa, przemijające napady niedokrwienia mózgu).
- Udar naczyniowy mózgu, obecnie lub w wywiadzie.
- Obecność poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej:
 - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy żylny lub tętniczej, takie jak oporność na aktywowane białko C, niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia, przeciwciała przeciwfosfolipidowe (przeciwciała przeciwkardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
- Zapalenie trzustki z towarzyszącą ciężką hipertriglicydemią, występujące obecnie lub w wywiadzie.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy rozważyć, czy korzyści wynikające ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego przeważają nad możliwym ryzykiem w każdym indywidualnym przypadku oraz należy porozmawiać o tym z pacjentką zanim podejmie ona decyzję o jego stosowaniu. W przypadku pogorszenia, nasilenia lub pojawienia się któregokolwiek z

wymienionych czynników ryzyka, kobieta powinna skontaktować się ze swoim lekarzem. Lekarz zadecyduje, czy należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

- Zaburzenia krążenia

Stosowanie jakichkolwiek złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji, gdy się ich nie stosuje. To zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest największe podczas pierwszego roku stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet bez znanych czynników ryzyka dla ŻChZZ, stosujących doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (< 50 µg etynyloestradiolu) wynosi od 20 (złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel) do 40 (złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel/gestoden) przypadków na 100 000 osobolat. Jest to porównywalne do grupy kobiet niestosujących doustnej antykoncepcji, gdzie wartość ta wynosi od 5 do 10 przypadków na 100 000 osobolat i 60 przypadków na 100 000 ciąży. ŻChZZ jest chorobą śmiertelną w 1-2% przypadków.

Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko wystąpienia ŻChZZ w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających drospirenon jest wyższe niż w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel (tzw. środki antykoncepcyjne drugiej generacji) i może być podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających dezogestrel/gestoden (tzw. środki antykoncepcyjne trzeciej generacji).

Badania epidemiologiczne wskazują również na związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienia).

Wyjątkowo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. w naczyniach wątroby, krezki, nerkowych, mózgowych lub żyłach i tętnicach siatkówki, u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne. Nie ustalono jednoznacznie, czy występowanie tych zdarzeń ma związek ze stosowaniem antykoncepcji hormonalnej.

Objawy żylnych lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub udaru naczyniowego mózgu mogą obejmować:

- nietypowy, jednostronny ból i (lub) obrzęk nóg;
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, promieniujący lub nie promieniujący do lewego ramienia;
- nagłą duszność;
- nagły napad kaszlu;
- jakikolwiek nietypowy, silny, przedłużający się ból głowy;
- nagłą częściową lub całkowitą utratę wzroku;
- podwójne widzenie;
- niewyraźną mowę lub afazję;
- zawroty głowy;
- zapaść, której mogą towarzyszyć ogniskowe drgawki;
- nagłe osłabienie lub silne zdrętwienie połowicze lub jednej części ciała;
- zaburzenia ruchowe;
- „ostry brzuch”.

Ryzyko wystąpienia żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zwiększa się z:

- wiekiem;
- dodatnim wywiadem rodzinnym (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli podejrzewa się dziedziczne predyspozycje, pacjentkę należy

skierować na konsultację do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego;

- przedłużonym unieruchomieniem, dużymi zabiegami chirurgicznymi, jakimikolwiek zabiegami chirurgicznymi w obrębie kończyn dolnych oraz poważnymi urazami. W tych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (w przypadku planowanych zabiegów operacyjnych przynajmniej 4 tygodnie wcześniej) i wznowienie ich stosowania najwcześniej po 2 tygodniach po całkowitym odzyskaniu przez pacjentkę zdolności ruchowych. Jeśli tabletki antykoncepcyjne nie były odstawione na czas, należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe;
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- nie ma jednomyślności co do potencjalnej roli żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych w początku lub rozwoju zakrzepicy żyłnej.

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub udaru naczyniowego mózgu u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zwiększa się z:

- wiekiem;
- paleniem tytoniu (kobietom w wieku powyżej 35 lat należy zdecydowanie zalecić zaprzestanie palenia tytoniu, jeżeli chcą stosować złożone doustne środki antykoncepcyjne);
- dyslipoproteinemią;
- nadciśnieniem;
- migreną;
- otyłością (wskaźnik masy ciała powyżej 30 kg/m²);
- dodatnim wywiadem rodzinnym (tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa u rodzeństwa lub rodziców w stosunkowo młodym wieku). Jeśli istnieje podejrzenie, że występują dziedziczne predyspozycje, pacjentkę należy skierować na konsultację do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego;
- zastawkową chorobą serca;
- migotaniem przedsionków.

Obecność jednego poważnego lub wielu czynników ryzyka wystąpienia odpowiednio chorób naczyń żylnych lub tętnicznych może również stanowić przeciwwskazanie. Należy uwzględnić możliwość zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy wyraźnie poinformować, aby skontaktowały się ze swoim lekarzem, jeśli wystąpią objawy, które mogą wskazywać na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia zakrzepicy, należy przerwać stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ leczenie przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny) wywołuje działanie teratogenne, należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej, alternatywnej metody antykoncepcyjnej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie połogu (dalsze informacje - patrz punkt 4.6).

Inne stany medyczne, które były związane z naczyniowymi zdarzeniami niepożądanymi to: cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Zwiększenie częstości lub ciężkości napadów migrenowych podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (co może być objawem prodromalnym zdarzeń dotyczących naczyń mózgowych) może uzasadniać natychmiastowe odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

- Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (powyżej 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone ($RR = 1,24$) względne ryzyko raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy nie stosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub jeśli wystąpią objawy wskazujące na krwawienia do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

- Inne stany kliniczne

Składnik progestagenowy tego produktu leczniczego jest antagonistą aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się wzrostu stężenia potasu we krwi. Jednakże, w badaniu klinicznym, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy nieznacznie, lecz nieistotnie wzrosło w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania preparatu w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe, a szczególnie w podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas (patrz także punkt 4.5).

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii, może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo, że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie odpowiadającego właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich

występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczką i (lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestazy i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (< 0,05 mg etynyloestradolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Jedna tabletkowa powlekana zawierająca substancje czynne zawiera 48,53 mg laktozy jednowodnej, a jedna nieaktywna tabletkowa powlekana zawiera 37,26 mg laktozy bezwodnej. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub stosujących dietę bezlaktozową.

Tabletki powlekane placebo zawierają barwnik - żółcień pomarańczową- który może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera 0,070 mg lecytyny sojowej w jednej tabletkowej powlekanej. Nie stosować u pacjentek z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

Badanie lekarskie i (lub) konsultacja

Przed przystąpieniem do pierwszego lub powtórnego stosowania drospirenonu i (lub) etynyloestradolu należy zebrać pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie przedmiotowe, z uwzględnieniem przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) i specjalnych ostrzeżeń (patrz punkt 4.4). Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjentki i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstotliwość oraz rodzaj badań należy dobrać indywidualnie, z uwzględnieniem ustalonych schematów postępowania.

Pacjentkę należy poinformować, że doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas przyjmowania tabletek aktywnych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Może to wymagać wyłyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie drospirenonu i (lub) etynyloestradolu. Interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, a innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej. W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Metabolizm wątrobowy

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych (np. fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, bosentan i leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (rytonawir, newirapina) i prawdopodobnie także okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina oraz leki ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)).

Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w około 10 dni, ale może następnie utrzymywać się przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

Wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe

Opisywano również utratę działania antykoncepcyjnego podczas jednoczesnego stosowania z antybiotykami, takimi jak penicyliny oraz tetracykliny. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zjawiska.

Postępowanie

Kobiety krótkotrwale leczone (do jednego tygodnia) jakimkolwiek produktem leczniczym z grup wymienionych powyżej lub pojedynczą substancją czynną (lek indukujący enzymy wątrobowe), za wyjątkiem ryfampicyny powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną w trakcie oraz przez 7 dni po zakończeniu leczenia.

W przypadku kobiet leczonych ryfampiciną, oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy stosować dodatkowo metodę mechaniczną przez cały okres przyjmowania ryfampicyny oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Kobiety przyjmujące antybiotyki (za wyjątkiem ryfampicyny, patrz powyżej) powinny stosować dodatkowo metodę mechaniczną do 7 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania aktywnych tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, tabletki placebo należy wyrzucić i natychmiast rozpocząć następną opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P-450. Dlatego też, inhibitory tego układu enzymatycznego prawdopodobnie nie wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu na działanie innych produktów leczniczych
Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych leków jest niewielkie.

- Inne interakcje

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE - IKA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań jednoczesnego stosowania drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i, przez niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Drospirenon i (lub) etynyloestradiol nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 5.3). Na podstawie tych danych, pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednakże, ogólne doświadczenie dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i (lub) etynyloestradiol w ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące ujemnego wpływu drospirenonu i (lub) etynyloestradiolu na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej odpowiednie dane epidemiologiczne nie są dostępne.

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiecego. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego odstawienia dziecka od piersi. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i (lub) etynyloestradiol obserwowano następujące działania niepożądane:

Tabela 1: Skojarzenie drospirenonu i etynyloestradiolu, 3 mg + 0,02 mg – schemat dawkowania 24+4 dni - działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – ang.: MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 14.1)	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1 / 1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, trombocytomia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna	Nadwrażliwość
Zburzenia endokrynologiczne			Zburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększone łaknienie, jadłowstręt, hiperkaliemia, hiponatremia	

Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja, zmniejszenie popędu płciowego, nerwowość, senność	Brak orgazmu, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie	
Zaburzenia oka			Zapalenie spojówek, suchość w oczach, zaburzenia oczu	
Zaburzenia serca			Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Migrena, żylaki, nadciśnienie tętnicze,	Zapalenie żyły, zaburzenia naczyniowe, krwawienie z nosa, omdlenia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia, zapalenie żołądka, biegunka	Powiększony brzuch, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uczucie pełności w brzuchu, przepuklina rozworu przełykowego, grzybice jamy ustnej, zaparcia, suchość w ustach	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Ból woreczka żółciowego, zapalenie woreczka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, świąd, wysypka	Ostuda, egzema, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, zaburzenia skóry, prątki na skórze, kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło, guzy na skórze	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, ból kończyn, kurcze mięśniowe		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi, krwotok maciczny *, brak miesiączki	Kandydozy pochwy, ból w obrębie miednicy, powiększenie piersi, dysplazja włóknisto-torbielowata piersi, krwawienie z macicy i (lub) pochwy*,	Bolesne stosunki płciowe, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku, brak krwawienia miesięczkowego, torbiele w piersiach, rozrost piersi, nowotwory piersi, polipy	

		wydzielina z pochwy, uderzenia gorąca, zapalenie pochwy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączkowanie, skąpe miesiączki, krwotok miesiączkowy, suchość pochwy, podejrzany obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolau	szybki macicy, atrofia endometrium, torbiele jajników, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie, wzmożone pocenie, obrzęk (obrzęk ogólny, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	Złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

*Nieregularności w krwawieniu zazwyczaj ustępują podczas dłuższego stosowania produktu leczniczego.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

- żylna zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedziczną skłonnością do egzogenego obrzęku naczyńioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczyńioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych preparatów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktów zawierających drospirenon i (lub) etynyloestradiol. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że w takim przypadku mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe,
Kod ATC: G03AA12

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,41 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 0,85)
Ogólny Indeks Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 1,30)

Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Daylette jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Daylette to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwminalokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwminalokortykosteroidowe, produkt leczniczy Daylette ma słabe działanie przeciwminalokortykosteroidowe.

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Daylette, u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Po 6 miesiącach leczenia złożonym środkiem, zawierający etynyloestradiol oraz drospirenon, w porównaniu z placebo, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie ilości zmian zapalnych o 15,6% (49,3% versus 33,7%), zmniejszenie zmian niezapalnych o 18,5% (40,6% versus 22,1%) oraz zmniejszenie o 16,5% ilości wszystkich zmian (44,6% versus 28,1%). Ponadto większy procent osób badanych, 11,8% (18,6% versus 6,8%) wykazywał się „czystą” skórą lub „prawie czystą” skórą według skali ISGA (ang. Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi między 76% i 85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami w osoczu; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Tylko 3%-5% całkowitej ilości substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG indukowane etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P-450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P-450 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania cytochromalnych układów enzymatycznych P-450 1 A1, P-450 2C9 i P-450 2C19.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz kałem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas cyklu stosowania preparatu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml osiągnano po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i przerwy w stosowaniu kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL_{cr} = 50-80 ml/min) były porównywalne do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} = 30-50 ml/min) było średnio o 37% wyższe w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek, u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) o około 50% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy

ponad górną granicę normy. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy japońskimi i kaukaskimi kobietami.

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przejściem substancji do krążenia. Jednoczesne spożycie pokarmu spowodowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu u około 25% badanych osób, podczas gdy u pozostałych osób nie obserwowano żadnych zmian.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; końcowa faza dyspozycji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 24 godziny. Etynyloestradiol podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminę (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Oznaczona pozorna objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz ulegając sprzęganiu i tworząc glukuroniany i siarczany. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest wydalany w znaczącym stopniu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1. dnia.

Warunki stanu stacjonarnego

Stan równowagi ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania preparatu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykroczało poza znane efekty farmakologiczne. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki przekraczające dawki stosowane w produkcie zawierającym drospirenon i etynyloestradiol odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki (tabletki aktywne)

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana
Kopolimer szczeniowy makroglu i alkoholu poli(winylowego)
Magnezu stearynian

Otoczka (tabletki aktywne)

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa

Rdzeń tabletki (placebo)

Celuloza mikrokrystaliczna typ 12
Laktoza bezwodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka (placebo)

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Indygotyna, lak (E 132)
Żółcień chinolinowa, lak (E 104)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Blistry pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjentki i etui do przechowywania blisterów.

Wielkości opakowań:

1x28 tabletek powlekanych
3x28 tabletek powlekanych
6x28 tabletek powlekanych
13x28 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapeszt

Gyömrői út 19-21

Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18266

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03.06.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

19.07.2013