

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DAYLETTE® , 3 mg/0,02 mg, film tablete

INN: drospirenon/etinilestradiol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

24 (aktivne) film tablete bele do skoro bele boje:

Jedna film tableta sadrži 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 48,53 mg laktoze, monohidrata i 0,070 mg soja lecitina.

4 (neaktivne) film tablete zelene boje: ne sadrže aktivne supstance.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 37,26 mg laktoze, bezvodne i 0,003 mg Sunset Yellow (E110).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tableta sa aktivnim supstancama je bela do skoro bela, okrugla, bikonveksna film tableta prečnika oko 6 mm, sa utisnutim „G73“ na jednoj strani.

Placebo tableta je zelena, okrugla, bikonveksna film tableta prečnika oko 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju leka DAYLETTE potrebno je posebno uzeti u obzir postojeće faktore rizika svake žene ponaosob, naročito one za vensku tromboemboliju (VTE), kao i razlike u riziku od VTE pri primeni leka DAYLETTE u poređenju sa drugim kombinovanim hormonskim kontraceptivima (KHK) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Kako se uzima lek DAYLETTE

Lek DAYLETTE se mora uzimati svakog dana, otprilike u isto vreme, sa malo tečnosti ako je neophodno, redom označenim na blister pakovanju. Tablete se uzimaju bez prekida. Jedna tableta dnevno treba da se uzima zaredom tokom 28 dana. Svako naredno pakovanje se počinje sledeći dan nakon uzimanja poslednje tablete iz prethodnog pakovanja. Obustavno krvarenje obično počinje 2-3 dana po uzimanju zelenih placebo tableta (poslednji red), a ne mora se završiti pre nego što se započne sa narednim pakovanjem.

Kako se počinje sa uzimanjem leka DAYLETTE

- *Bez prethodne upotrebe hormonskih kontraceptiva (prethodnog meseca)*

Uzimanje tableta mora da počne prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja).

- *Prelazak sa kombinovanog hormonskog kontraceptiva (kombinovani oralni kontraceptiv (KOK), vaginalni prsten ili transdermalni flaster)*

Poželjno je da žena počne da uzima lek DAYLETTE na dan nakon uzimanja poslednje aktivne tablete (poslednje tablete koja sadrži aktivne supstance) prethodnog KOK, ali najkasnije na dan nakon uobičajenog perioda bez tableta ili intervala uzimanja placebo tableta prethodnog KOK-a. U slučaju primene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, poželjno je da žena počne da uzima lek DAYLETTE na dan njegovog uklanjanja, ali najkasnije na dan kada bi trebalo da se primeni naredni.

- *Prelazak sa metode u kojoj se primenjuje samo progestagen (tableta koja sadrži samo progestagen, injekcija, implant) ili sa intrauterinog sistema (IUS) koji oslobađa progestagen*

Žena može da pređe bilo kog dana sa tablete koja sadrži samo progestagen (sa implanta ili IUS na dan uklanjanja, a kada se daju injekcije, na dan kada bi trebalo da se primeni naredna), ali se u svim ovim slučajevima savetuje da se tokom prvih 7 dana uzimanja tableta koristi dodatna barijerna metoda kontracepcije.

- *Nakon prekida trudnoće u prvom trimestru*

Žena može da počne odmah. U tom slučaju, ne mora da koristi druge metode kontracepcije.

- *Nakon porođaja ili prekida trudnoće u drugom trimestru*

Ženama treba savetovati da počnu 21 ili 28 dana nakon porođaja ili prekida trudnoće u drugom trimestru. Kada počne sa primenom kasnije, ženi treba savetovati da tokom prvih 7 dana dodatno koristi barijerne metode kontracepcije. Međutim, ako je do odnosa već došlo, treba isključiti trudnoću pre nego što se počne sa upotrebom KOK ili žena treba da sačeka prvu sledeću menstruaciju.

Za primenu leka kod dojilja, videti odeljak 4.6.

Postupak u slučaju propuštenih tableta

Placebo tablete (zelene tablete) iz poslednjeg (četvrtog) reda blistera mogu da se zanemare. Ipak, trebalo bi ih odbaciti kako bi se izbeglo nenamerno produženje faze uzimanja placebo tableta.

Sledeći saveti se odnose samo na **propuštene aktivne tablete**:

Ako žena kasni sa uzimanjem bilo koje tablete **manje od 24 sata**, kontraceptivna zaštita nije smanjena.

Žena treba da uzme tabletu odmah čim se seti, a da nastavi sa uzimanjem narednih tableta u uobičajeno vreme.

Ako kasni sa uzimanjem bilo koje tablete **više od 24 sata**, kontraceptivna zaštita može biti smanjena. U slučaju kada se propusti uzimanje tablete, potrebno je poštovati sledeća dva osnovna pravila:

1. preporučeni interval uzimanja tableta bez hormona je 4 dana; uzimanje tableta se nikada ne sme prekinuti duže od 7 dana.
2. potrebno je uzimati tablete 7 dana bez prekida, da bi se postigla odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

Prema tome, u svakodnevnoj praksi može se dati sledeći savet:

- Period od 1-7. dana

Žena treba da uzme poslednju propuštenu tabletu odmah čim se seti, čak i ako to znači da treba istovremeno da uzme dve tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u uobičajeno vreme. Uz to, narednih 7 dana treba da koristi neku dodatnu barijernu metodu kontracepcije, kao što je kondom. Ako je do odnosa došlo u prethodnih 7 dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što je veći broj tableta propušten i što su one bliže fazi u kojoj se uzimaju placebo tablete (zelene boje), veći je rizik od trudnoće.

- Period od 8-14. dana

Žena treba da uzme poslednju propuštenu tabletu čim se seti, čak i ako to znači da istovremeno treba da uzme dve tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u uobičajeno vreme. Pod uslovom da je uzimala redovno

tablete tokom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, nema potrebe da se koriste dodatne kontraceptivne metode. Međutim, ako je propustila više od jedne tablete, treba joj savetovati da u narednih 7 dana koristi dodatne mere zaštite od trudnoće.

- **Period od 15-24. dana**

Rizik od smanjene pouzdanosti je veliki zbog toga što sledi faza tokom koje se uzimaju placebo tablete. Međutim, podešavanjem režima uzimanja tableta i dalje se može sprečiti smanjena zaštita od trudnoće. Postupanjem u skladu sa jednom od dve navedene mogućnosti, nema potrebe za korišćenjem dodatnih mera zaštite od trudnoće, pod uslovom da je tokom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti žena sve tablete uzimala redovno. Ako to nije slučaj, žena treba da postupi prema prvoj od dve navedene mogućnosti i da pored toga u narednih 7 dana koristi i dodatne mere zaštite od trudnoće.

1. Žena treba da uzme poslednju propuštenu tabletu odmah čim se seti, čak i ako to znači da istovremeno treba da uzme dve tablete. Zatim nastavlja da uzima tablete u njeno uobičajeno vreme, dok ne potroši sve tablete sa aktivnim supstancama iz tekućeg pakovanja. Četiri zelene placebo tablete iz poslednjeg reda moraju da se odbace. Mora odmah da se počne sa uzimanjem novog pakovanja. Malo je verovatno da će žena imati obustavno krvarenje dok ne potroši sve tablete sa aktivnim sustancama iz drugog pakovanja, ali može se javiti tačkasto ili probojno krvarenje tokom dana kada uzima tablete.

2. Ženi može da se savetuje i da prestane da uzima aktivne tablete iz tekućeg pakovanja. U tom slučaju, treba da uzima zelene placebo tablete iz poslednjeg reda najduže četiri dana, uključujući i dane kada je zaboravila da uzme tablete i onda nastavi sa sledećim pakovanjem.

Ako žena propusti tabletu i nakon toga ne dođe do obustavnog krvarenja u periodu kada uzima placebo tablete, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

Savet u slučaju gastrointestinalnih poremećaja

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanje ili dijareja) moguća je nepotpuna resorpcija, tako da treba koristiti dodatne metode kontracepcije.

Ako do povraćanja dođe u roku od 3-4 sata po uzimanju tablete koja sadrži aktivne supstance, nova (dodatna) tableta treba da se uzme što je pre moguće. Nova tableta treba da se uzme u roku od 24 sata od uobičajenog vremena za uzimanje tableta, ako je moguće. Ukoliko je prošlo više od 24 sata, primenjuje se savet kao da je tableta propuštena, kako je opisano u odeljku 4.2 **Postupak u slučaju propuštenih tableta**. Ako žena ne želi da promeni uobičajeni režim uzimanja tableta, mora da uzme dodatnu tabletu (ili više njih) koje su joj potrebne iz drugog pakovanja.

Kako da se odloži obustavno krvarenje

Da bi se odložilo krvarenje, žena treba da nastavi da uzima naredno pakovanje leka DAYLETTE bez uzimanja placebo tableta iz tekućeg pakovanja. Ovo odlaganje može da se produži koliko god to žena želi, dok se ne potroše sve tablete sa aktivnim supstancama iz drugog pakovanja. Tokom ovog perioda odlaganja, kod žene može doći do probojnog ili tačkastog krvarenja. Redovno uzimanje leka DAYLETTE se nastavlja nakon perioda uzimanja placebo (zelenih) tableta.

Da bi pomerila svoje redovno krvarenje na drugi dan u nedelji, umesto onoga koji je do tada bio uobičajen, ženi treba savetovati da skрати narednu fazu uzimanja placebo (zelenih) tableta koje ne sadrže aktivne supstance za onoliko dana koliko želi. Što je kraći ovaj interval, veći je rizik da se obustavno krvarenje neće pojaviti i da će tokom uzimanja narednog pakovanja imati probojno i tačkasto krvarenje (isto kao kada odlaže menstruaciju).

Dodatne informacije vezane za posebne populacije*Pedijatrijska populacija*

Lek DAYLETTE je indikovao za primenu samo posle menarhe.

Starije žene

Lek DAYLETTE nije indikovao za primenu posle menopauze.

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije jetre

Lek DAYLETTE je kontraindikovano kod žena sa teškim oboljenjima jetre. Videti takođe odeljke 4.3 i 5.2.

Pacijentkinje sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek DAYLETTE je kontraindikovano kod žena sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnom bubrežnom insuficijencijom. Videti takođe odeljke 4.3 i 5.2.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) ne smeju se koristiti u prisustvu bilo kog od stanja navedenih u nastavku. Ako se neko stanje pojavi prvi put tokom upotrebe KHK, treba odmah da se prestane sa upotrebom ovog leka.

- Prisutna venska tromboembolija ili rizik od pojave venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija - prisutna VTE (na antikoagulantnoj terapiji) ili VTE u anamnezi (npr. tromboza dubokih vena [*Deep vein thrombosis*, DVT] ili plućna embolija [*Pulmonary Embolism*, PE])
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za vensku tromboemboliju, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (APC) (uključujući Faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Velike hirurške intervencije sa produženom imobilizacijom (videti odeljak 4.4)
 - Veliki rizik od venske tromboembolije usled prisustva više faktora rizika (videti odeljak 4.4)
- Prisutna arterijska tromboembolija ili rizik od pojave arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija - arterijska tromboembolija koja je prisutna ili u anamnezi (npr. infarkt miokarda) ili prodromalna stanja (npr. angina pectoris)
 - Cerebrovaskularna oboljenja- postojeći moždani udar, moždani udar ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA) u anamnezi
 - Poznata nasledna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitela (antikardiolipinska antitela, lupusni antikoagulansi)
 - Migrena sa fokalnim neurološkim simptomima u anamnezi
 - Visok rizik od arterijske tromboembolije usled više faktora rizika (videti odeljak 4.4) ili prisustva jednog ozbiljnog faktora rizika kao što je:
 - dijabetes melitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
- Prisustvo teškog oboljenja jetre ili teško oboljenje jetre u anamnezi sve dok se vrednosti funkcije jetre ne vrate na normalne
- Teška bubrežna insuficijencija ili akutna bubrežna insuficijencija
- Prisustvo ili prethodno postojanje tumora jetre (benigni ili maligni)
- Poznato postojanje ili sumnja na postojanje maligniteta zavisnih od polnih steroidnih hormona (npr. maligniteti polnih organa ili dojki)
- Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje
- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na kikiriki ili soju.

Istovremena primena leka DAYLETTE sa lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, lekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ukoliko je prisutno bilo koje od stanja ili faktora rizika koji su navedeni u nastavku, potrebno je sa ženom razgovarati o tome da li je lek DAYLETTE odgovarajući za nju.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave bilo kog od ovih stanja ili faktora rizika, žena treba da se obrati svom lekaru, koji će doneti odluku da li treba prekinuti primenu leka DAYLETTE.

U slučaju sumnje na ili potvrđene VTE ili ATE ili je potvrđena pojava VTE ili ATE, treba obustaviti upotrebu KHK. U slučaju uvođenja antikoagulantne terapije, potrebno je započeti primenu odgovarajućeg, drugačijeg vida kontracepcije zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

- Poremećaji krvotoka

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Upotreba bilo kog kombinovanog hormonskog kontraceptiva dolazi do povećanog rizika od nastanka venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kada se lek ne uzima.

Lekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su sa najmanjim rizikom od VTE. Primena nekih drugih lekova, kao što je DAYLETTE, povezana je sa do dva puta većim rizikom od razvoja VTE. Odluku o primeni nekog drugog leka umesto onog za koji je poznato da ima najmanji rizik od razvoja VTE, treba doneti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi se osiguralo da ona razume rizik od VTE povezan sa primenom leka DAYLETTE, da se proverí kako njeni trenutni faktori rizika utiču na ovaj rizik i da se objasni da je rizik od VTE najveći tokom prve godine primene leka.

Takođe, postoje neki dokazi da je rizik povećan kada se primena KHK ponovo započinje nakon pauze od 4 nedelje ili duže.

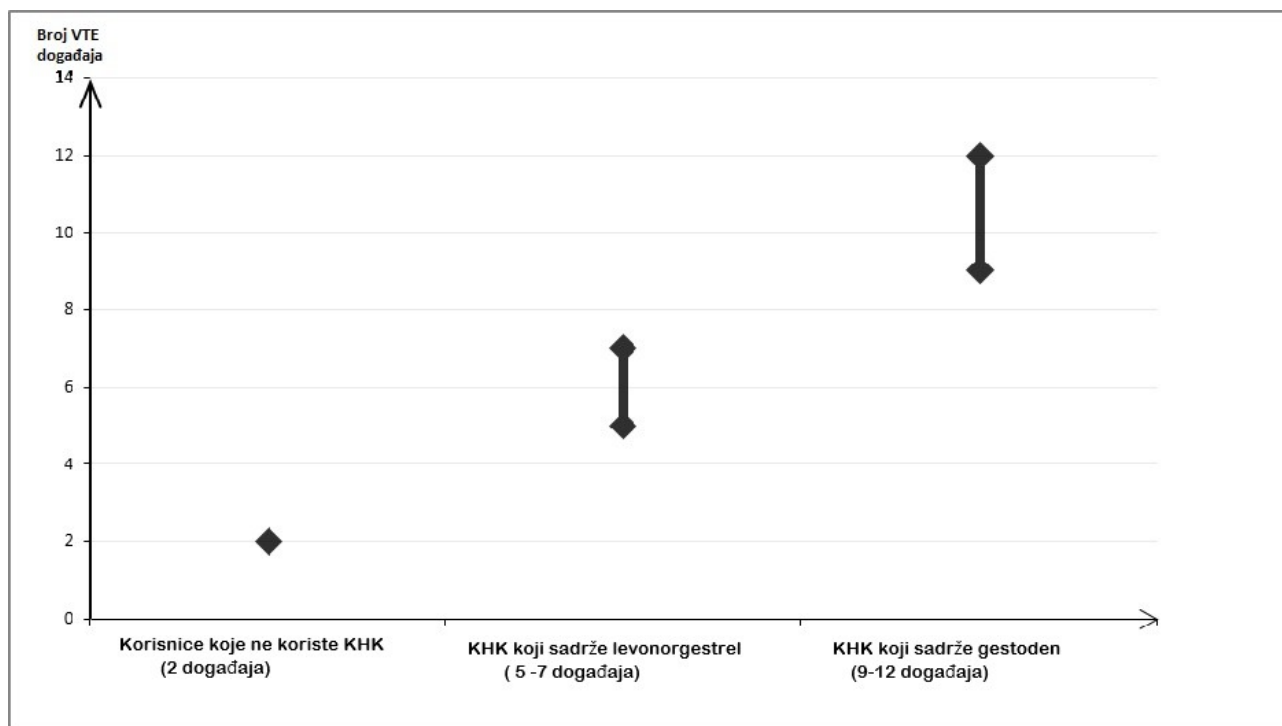
Kod približno 2 od 10000 žena koje ne koriste KHK i koje nisu trudne će se razviti VTE tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena taj rizik može biti daleko veći u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (videti u nastavku teksta).

Procenjeno¹ je da će se od 10000 žena koje koriste KHK koji sadrži drospirenon, kod 9-12 žena će doći do razvoja VTE tokom godinu dana, u poređenju sa oko 6² žena koje koriste KHK koji sadrže levonorgestrel.

U oba slučaja, broj VTE koji se javlja godišnje, manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće ili postpartalnog perioda.

Kod 1-2% slučajeva VTE može da ima smrtni ishod.

Broj VTE događaja na 10000 žena za godinu dana



¹Navedene učestalosti su procenjene na osnovu ukupnih podataka epidemioloških studija, korišćenjem relativnih rizika za različite lekove u poređenju sa KHK koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja vrednost rasponu od 5-7 na 10000 žena-godina, na osnovu relativnog rizika kod uzimanja KHK koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja, koji iznosi oko 2,3 do 3,6.

Kod korisnica koje primenjuju KHK je veoma retko je zabeležena pojava tromboze u drugim krvnim sudovima, npr. hepatičkim, mezenteričnim, renalnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod žena koje koriste KHK može biti značajno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ako postoji više faktora rizika (videti tabelu).

Lek DAYLETTE je kontraindikovano kod žena sa većim brojem faktora rizika, zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je porast rizika veći nego zbir individualnih faktora rizika- u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK ne treba propisivati (videti odeljak 4.3).

Tabela: Faktori rizika za VTE

Faktor rizika	Napomena
Gojaznost (indeks telesne mase, (engl. <i>body mass index</i> , BMI) veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa telesne mase. Posebno je važno razmotriti ako su prisutni i ostali faktori rizika.
Produžena imobilizacija, velike hirurške intervencije, hirurška intervencija nogu ili karlice, neurohirurgija ili velika trauma.	U ovim situacijama savetuje se prekid primene tableta (u slučaju elektivne hirurške intervencije najmanje 4 nedelje pre operacije) i nastavak primene tek nakon što prođu 2 nedelje od potpune remobilizacije. Potrebno je koristiti drugi metod kontracepcije u cilju sprečavanja neželjene trudnoće.

Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom duže od 4 sata može takođe biti faktor rizika za VTE, posebno kod žena koje imaju i druge faktore rizika	Ako primena leka DAYLETTE nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti primenu antitrombotičke terapije.
Pozitivna porodična anamneza (venska tromboembolija kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, naročito ako se javila relativno ranoj životnoj dobi, npr. pre 50. godine života).	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja pre donošenja odluke o primeni bilo kog KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa VTE	Karcinom, sistemski <i>lupus erythematosus</i> , hemolitički uremijski sindrom, hronična inflamatorna bolest creva (<i>Chron</i> -ova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih ćelija .
Starije životno doba	Naročito posle 35. godine života

Ne postoji konsenzus o eventualnoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu od 6 nedelja puerperijuma (za informacije o plodnosti, trudnoći i dojenju, videti odeljak 4.6).

Simptomi VTE (tromboza dubokih vena i plućna embolija)

U slučaju pojave simptoma VTE ženu treba savetovati da zatraži hitnu medicinsku pomoć i obavesti zdravstvenog radnika da uzima KHK.

Simptomi tromboze dubokih vena (DVT) mogu biti:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili duž vene u nozi;
- bol ili osetljivost noge koji se mogu osećati samo tokom stajanja ili hodanja;
- povećana toplota zahvaćene noge, crvenilo ili promena boje kože na nozi.

Simptomi embolije pluća (PE) mogu biti:

- iznenadna pojava neobjašnjivog nedostatka daha ili ubrzano disanje;
- iznenadni kašalj koji može biti udružen sa hemoptizijom;
- oštar bol u grudima;
- izražena ošamućenost ili vrtoglavica;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

Neki od ovih simptoma (npr. nedostatak daha, kašalj) nisu specifični i mogu biti pogrešno protumačeni kao simptomi češćih ili manje ozbiljnih oboljenja (npr. infekcije respiratornog trakta).

Drugi znaci okluzije krvnog suda mogu biti: iznenadni bol, oticanje ili plavičasta prebojenost ekstremiteta.

Ukoliko dođe do okluzije u oku, simptomi se mogu kretati od bezbolnog zamućenja vida koje može da progredira do gubitka vida. Ponekad se gubitak vida može javiti skoro trenutno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološke studije su dovele u vezu primenu KHK sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnih događaja (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti sa smrtnim ishodom.

Faktori rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnih događaja kod žena koje uzimaju KHK je povećan kod žena sa faktorima rizika (videti tabelu). Lek DAYLETTE je kontraindikovano kod žena

koje imaju jedan ozbiljan ili višestruke faktore rizika za ATE zbog kojih su izložene većem riziku od arterijske tromboze (videti odeljak 4.3). Ako žena ima više od jednog faktora rizika, moguće je da je porast rizika veći nego zbir individualnih faktora - u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ako se smatra da je odnos koristi i rizika negativan, KHK ne treba propisivati (videti odeljak 4.3).

Tabela: faktori rizika za ATE

Faktor rizika	Napomena
Starije životno doba	Posebno kod žena starijih od 35 godina
Pušenje	Ženama treba savetovati da ne puše ako žele da koriste KHK. Žene starije od 35 godina koje nastave da puše treba strogo savetovati da primenjuju druge kontraceptivne metode.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks telesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem BMI. Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (arterijska tromboembolija kod braće, sestara ili roditelja, bilo kada, a naročito ako se javilo u relativno ranom životnom dobu, npr. pre 50. godine života)	Ako se sumnja na naslednu predispoziciju, ženu treba uputiti kod specijaliste radi savetovanja pre donošenja odluke o primeni bilo kog KHK.
Migrena	Povećanje učestalosti ili težine migrene tokom primene KHK (što mogu biti prodromalni simptomi cerebrovaskularnog događaja) mogu biti razlog da se odmah prekine sa primenom KHK.
Druga medicinska stanja povezana sa neželjenim vaskularnim događajima	Dijabetes melitus, hiperhomocisteinemija, valvularno oboljenje srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski <i>lupus erythematosus</i> .

Simptomi ATE

Ženu je potrebno savetovati da u slučaju pojave simptoma zatraži hitnu medicinsku pomoć i obavesti lekara da uzima KHK.

Simptomi cerebrovaskularnih događaja mogu biti:

- iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruku ili nogu, naročito sa jedne strane tela;
- iznenadni problemi sa hodom, ošamućenost, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadna konfuzija, otežan govor ili razumevanje;
- iznenadni problemi sa vidom na jedno oko ili oba oka;
- iznenadne, jake ili produžene glavobolje nepoznatog uzroka;
- gubitak svesti ili nesvestica sa ili bez epileptičnog napada.

Prolazni simptomi ukazuju na tranzitorni ishemijski atak (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu biti:

- bol, nelagodnost, pritisak, osećaj težine, stezanja ili punoće u grudima, ruci ili iza grudne kosti;
- nelagodnost koja se širi u leđa, vilicu, grlo, ruku ili želudac;
- osećaj punoće, poremećaj varenja ili gušenje;
- prenojavanje, mučnina, povraćanje ili vrtoglavica;
- ekstremna slabost, anksioznost ili nedostatak vazduha;
- ubrzan ili nepravilan rad srca.

• Tumori

Povećan rizik od cervikalnog kancera kod žena koje su dugo uzimale KOK (duže od 5 godina) zabeležen je u nekim epidemiološkim studijama, ali i dalje ostaje nejasno do kog stepena se ova saznanja mogu objasniti seksualnim ponašanjem ili drugim faktorima, kao što je humani papiloma virus (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološke studije je utvrdila da postoji neznatno povećanje relativnog rizika ($RR=1,24$) za pojavu karcinoma dojke dijagnostikovanog kod žena koja trenutno koriste kombinovane oralne tablete za kontracepciju KOK. Povećan rizik postepeno nestaje tokom 10 godina nakon prestanka primene KOK. Budući da je karcinom dojke retka pojava kod žena mlađih od 40 godina, ovaj veći broj dijagnostikovanih slučajeva karcinoma dojke kod žena koje trenutno uzimaju ili su do skora uzimale KOK je mali u odnosu na ukupan rizik pojave karcinoma dojke. Ove studije nisu dale dokaz o uzročnoj povezanosti. Uočeni šema povećanog rizika može biti posledica ranije dijagnoze karcinoma dojke kod žena koje uzimaju KOK, bioloških dejstava KOK ili kombinacije oba faktora. Karcinom dojke kod žena koje su u nekom razdoblju života koristile oralnu kontracepciju, češće je bio dijagnostikovao u klinički ranijoj fazi, nego kod žena koje nikad nisu koristile oralnu kontracepciju.

U retkim slučajevima, benigni tumori jetre i još ređe maligni tumori jetre su prijavljeni kod žena koje uzimaju KOK. U izolovanim slučajevima, ovi tumori su doveli do životno ugrožavajućih intraabdominalnih krvarenja. U slučaju pojave jakog bola u gornjem delu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja, treba razmotriti postojanje tumora jetre u diferencijalnoj dijagnozi kod žena koje uzimaju KOK.

Pri korišćenju KOK sa većim dozama (50 mikrograma etinilestradiola) rizik od kancera endometrijuma i jajnika je smanjen. Da li se to odnosi i na KOK koji sadrže manje doze ostaje da se potvrdi.

- Druga stanja

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznata neželjena dejstva koja se mogu javiti pri upotrebi hormonske kontracepcije (videti odeljak 4.8). Tokom upotrebe hormonskih kontraceptiva može se javiti teška depresija koja predstavlja rizik za suicidalno ponašanje i suicid. Žene treba savetovati da se obrate svom lekaru u slučaju promene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i pojavu ovih simptoma ubrzo nakon započinjanja terapije.

Progestagenska komponenta u ovom leku je antagonist aldosterona sa osobinom da štedi kalijum. U većini slučajeva, ne očekuje se povećanje koncentracije kalijuma. U jednoj kliničkoj studiji kod nekih pacijentkinja sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega zabeleženo je blago, ali neznatno povećanje koncentracije kalijuma u serumu, kada je drospirenon istovremeno primenjivan sa lekovima koji štede kalijum. Zbog toga se preporučuje provera koncentracije kalijuma u serumu tokom prvog ciklusa terapije kod pacijentkinja koje imaju bubrežnu insuficijenciju i kod kojih je vrednost kalijuma u serumu pre terapije u gornjoj referentnoj granici, a naročito tokom istovremene upotrebe lekova koji štede kalijum (takođe videti odeljak 4.5).

Žene sa hipertrigliceridemijom ili porodičnom istorijom hipertrigliceridemije, mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa kada uzimaju KOK.

Iako su zabeleženi mali porasti krvnog pritiska kod velikog broja žena koje uzimaju KOK, klinički značajna povećanja su retka. Samo u ovim retkim slučajevima je opravdano da se odmah prekine korišćenje KOK. Ako tokom korišćenja KOK, a pri prethodno postojećoj hipertenziji, dolazi do stalno povišenih vrednosti krvnog pritiska ili značajnog povećanja krvnog pritiska koja ne reaguju odgovarajuće na terapiju antihipertenzivima, primena KOK se mora prekinuti. Kada se smatra odgovarajućim, primena KOK se može ponovo uvesti ako se normotenzivne vrednosti postignu primenom antihipertenzivne terapije.

Zabeležena je pojava ili pogoršanje sledećih stanja i tokom trudnoće i tokom upotrebe KOK, ali nema definitivnih dokaza o uzročnoj povezanosti sa upotrebom KOK: žutica i/ili pruritus povezani saolestazom, stvaranje kamena u žuči, porfirija, sistemski *lupus erythematosus*, hemolitički uremijski sindrom, Sidenhamova horeja, gestacioni herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Egzogeni estrogenu mogu da izazovu ili pogoršaju angioedem, kod žena koje imaju nasledni angioedem.

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu da iziskuju obustavu upotrebe KOK dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalu. Recidiv holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog saolestazom koji su se prethodno javili tokom trudnoće ili prethodne upotrebe polnih steroida iziskuju obustavu KOK.

Iako KOK mogu da imaju dejstvo na perifernu insulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promenom terapijskog režima kod žena sa dijabetesom koje koriste male doze KOK (sa sadržajem etinilestradiola manjim od 0,05 mg). Međutim, stanje žena obolelih od dijabetesa treba pažljivo pratiti, naročito u ranoj fazi korišćenja KOK.

Tokom korišćenja KOK, zabeleženo je pogoršanje endogene epilepsije, Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Hloazma se može javiti povremeno, naročito kod žena koje su imale hloazmu tokom trudnoće. Žene koje su sklone hloazmi trebalo bi da izbegavaju izlaganje sunčevom ili ultraljubičastom zračenju tokom uzimanja KOK.

Lekarski pregledi/konsultacije

Pre uvođenja ili ponovnog uvođenja leka DAYLETTE, trebalo bi uzeti kompletnu anamnezu (uključujući i porodičnu anamnezu) i isključiti postojanje trudnoće. Trebalo bi izmeriti krvni pritisak i izvršiti fizikalni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (videti odeljak 4.3) i upozorenja (videti odeljak 4.4). Veoma je važno skrenuti pažnju ženi na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik od primene leka DAYLETTE u poređenju sa ostalim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate faktore rizika i šta treba uraditi u slučaju sumnje na pojavu tromboze.

Ženu takođe treba uputiti da pažljivo pročita Uputstvo za lek i da se pridržava datih saveta. Učestalost i vrsta pregleda trebalo bi da se zasnivaju na ustanovljenim vodičima kliničke prakse i da se prilagode svakoj ženi ponaosob.

Ženama treba skrenuti pažnju da hormonski kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (AIDS) i drugih polno prenosivih bolesti.

Smanjena efikasnost

Efikasnost KOK može biti smanjena npr. u slučaju propuštene aktivne tablete (videti odeljak 4.2), gastrointestinalnih poremećaja tokom uzimanja aktivnih tableta (videti odeljak 4.2) ili istovremenog uzimanja drugih lekova (videti odeljak 4.5).

Smanjena kontrola ciklusa

Kod primene svih KOK, može doći do neredovnog krvarenja (tačkasto ili probojno krvarenje), posebno tokom prvih meseci primene. Prema tome, procena bilo kog neredovnog krvarenja ima smisla tek posle perioda prilagođavanja od otprilike tri ciklusa.

Ako se neredovnosti u krvarenju nastave ili se pojave posle prethodno redovnih ciklusa, onda treba uzeti u obzir mogućnost postojanja nehormonskih uzroka i preduzeti odgovarajuće dijagnostičke mere koje su predviđene u cilju isključivanja maligniteta ili trudnoće. U ove mere može spadati i kiretaža.

Kod nekih žena se dešava da ne dođe do obustavnog krvarenja tokom perioda kada se uzimaju placebo tablete. Ako je žena uzimala KOK u skladu sa uputstvima opisanim u odeljku 4.2 malo je verovatno da je došlo do trudnoće. Međutim, ako žena nije uzimala KOK u skladu sa uputstvima pre prvog izostajanja obustavnog krvarenja ili ako izostanu dva obustavna krvarenja, trebalo bi isključiti mogućnost trudnoće pre nego što se nastavi sa upotrebom KOK.

Film tablete sa aktivnom supstancom sadrže 48,53 mg laktoze, monohidrat, po tableti, dok film tablete bez aktivne supstance (sa placebom) sadrže 37,26 mg laktoze, bezvodne, po tableti. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Film tablete sa aktivnom supstancom sadrže 0,07 mg soja lecitina po tableti. Pacijenti sa preosetljivošću na kikiriki ili soju ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Film tablete sa placebom sadrže „Sunset Yellow FCF” (E110) boju, koja može prouzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Napomena: Treba razmotriti informacije za propisivanje lekova koji se uzimaju istovremeno, kako bi se identifikovale potencijalne interakcije.

Farmakodinamske interakcije

Tokom kliničkih ispitivanja u kojima su učestvovali pacijenti koji su lečeni od infekcija virusom hepatitisa C (HCV) lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir sa ili bez ribavirina, zabeležene su povećane vrednosti transaminaza (ALT), više od 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti (*upper limit of normal-ULN*) javljao se značajno češće kod žena koje su koristile lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK). Dodatno, takođe kod pacijenata lečenih sa lekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, povišene vrednosti ALT su primećene kod žena koje su koristile lekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) (videti odeljak 4.3).

Iz tog razloga, žene koje uzimaju lek DAYLETTE moraju da pređu na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) pre započinjanja terapije ovim kombinacijama lekova. Sa upotrebom leka DAYLETTE se može ponovo započeti 2 nedelje nakon završetka terapije ovim kombinacijama lekova.

Farmakokinetičke interakcije

Uticaj drugih lekova na lek DAYLETTE

Interakcije se mogu javiti sa lekovima koji indukuju mikrozomalne enzime, što može uzrokovati povećanje klirensa polnih hormona i dovesti do probojnog krvarenja i/ili neefikasnosti kontracepcije.

Terapija

Indukcija enzima se može primetiti već nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima uočava se obično u roku od par nedelja. Nakon prekida lečenja lekom, indukcija enzima može trajati približno 4 nedelje.

Kratkotrajna terapija

Žene na terapiji lekovima induktorima enzima treba privremeno da koriste barijerne ili druge metode kontracepcije pored KOK. Barijerne metode se moraju koristiti tokom čitavog perioda lečenja konkomitantnim lekom i 28 dana nakon prekida. Ako terapija lekom traje i nakon uzimanja poslednje aktivne tablete iz pakovanja KOK, treba odbaciti placebo tablete i odmah započeti sledeće pakovanje KOK.

Dugotrajna terapija

Kod žena na dugotrajnoj terapiji lekovima koje indukuju enzime jetre, preporučuje se druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sledeće interakcije:

Aktivne supstance koje povećavaju klirens KOK (smanjena efikasnost KOK zbog indukcije enzima), kao što su: Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin i lekovi za HIV ritonavir, nevirapin i efavirenz, a moguće i felbamaf, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramaf i biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*).

Supstance sa varijabilnim uticajem na klirens KOK:

Pri istovremenoj upotrebi sa KOK, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Ukupni efekat ovih promena može biti klinički značajan u nekim slučajevima.

Zbog toga Sažetak karakteristika proizvoda istovremeno primenjenih lekova za HIV/HCV treba pregledati kako bi se identifikovale potencijalne interakcije i sve relevantne preporuke.. U slučaju sumnje, kod žena koje uzimaju inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze treba koristiti dodatnu barijernu metodu kontracepcije.

Supstance koje smanjuju klirens KOK (inhibitori enzima):

Klinički značaj potencijalnih interakcija sa enzimskim inhibitorima i dalje je nepoznat.

Istovremena upotreba jakih inhibitora CYP3A4 enzima može povećati koncentraciju estrogena ili progesterona u plazmi ili koncentracije obe supstance.

U kliničkoj studiji sa višestrukim dozama koristeći kombinaciju drospirenona (3 mg/dan) i etinilestradiola (0,02 mg/dan), istovremena upotreba snažnog inhibitora CYP3A4 inhibitora ketokonazola tokom 10 dana povećala je vrednosti PIK (0-24 sata) drospirenona 2,7 puta, a etinilestradiola 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg dnevno dovode do povećanja koncentracije etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta, kada se uzimaju istovremeno sa kombinovanim hormonskim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

Uticaj leka DAYLETTE na druge lekove

Oralni kontraceptivi mogu uticati na metabolizam određenih drugih aktivnih supstanci. Shodno tome, koncentracije u plazmi i tkivima mogu se ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Na osnovu *in vivo* studija interakcija, kod žena koje su se dobrovoljno uključile u studiju i uzimale omeprazol, simvastatin ili midazolam kao supstrat marker, malo je verovatno da će doći do klinički značajne interakcije drospirenona u dozama od 3 mg sa citohrom P450 posredovanim metabolizmom drugih aktivnih supstanci.

Klinički podaci ukazuju da etinilestradiol inhibira klirens CYP1A2 supstrata što dovodi do slabog (npr. kod teofilina) ili umerenog (npr. kod tizanidina) povećanja njihove koncentracije u plazmi.

Druge interakcije

Kod pacijentkinja koje nemaju bubrežnu insuficijenciju, istovremena upotreba drospirenona i ACE inhibitora ili NSAIL nije pokazala značajan uticaj na koncentraciju kalijuma u serumu. Međutim, istovremena upotreba leka DAYLETTE sa antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalijum nije ispitivana. U ovom slučaju koncentracija kalijuma u serumu trebalo bi odrediti tokom prvog ciklusa primene (videti takođe odeljak 4.4).

Laboratorijska ispitivanja

Tokom upotrebe steroidnih kontraceptiva, rezultati određenih laboratorijskih testova (npr. testovi funkcije jetre, štitne žlezde, nadbubrežne žlezde i bubrega) mogu se promeniti. Vrednosti proteina plazme (nosača) u krvi (npr. globulin koji vezuje kortikosteroide), udeo frakcija lipida/lipoproteina i parametri metabolizma ugljenih hidrata, koagulacije krvi i fibrinolize mogu se promeniti. Promene uglavnom ostaju u okviru referentnih vrednosti.

Zbog svoje blage antimineralokortikoidne aktivnosti, drospirenon povećava aktivnost renina u plazmi i koncentracije aldosterona u plazmi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena leka DAYLETTE nije indikovana tokom trudnoće.

Ukoliko do trudnoće dođe tokom korišćenja leka DAYLETTE, dalju upotrebu treba odmah prekinuti. Međutim, velike epidemiološke studije nisu otkrile ni povećan rizik od urođenih mana kod dece rođene od

žena koje su pre trudnoće uzimale KOK, niti teratogeni uticaj kada su KOK uzimani nenamerno tokom trudnoće.

Studije na životinjama pokazale su neželjena dejstva tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 5.3). Na osnovu ovih podataka dobijenih iz studija na životinjama, neželjena dejstva usled hormonskog dejstva aktivnih supstanci ne mogu se isključiti. Međutim, opšte iskustvo sa KOK tokom trudnoće nije pružilo dokaze o stvarnim neželjenim dejstvima kod ljudi.

Dostupni podaci koji se odnose na upotrebu kombinacije drospirenon/etinilestradiol tokom trudnoće su suviše ograničeni da bi se mogli doneti zaključci koji se odnose na negativno dejstvo kombinacije drospirenon/etinilestradiol na trudnoću, zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Još uvek nema značajnih epidemioloških podataka.

Prilikom ponovnog uvođenja leka DAYLETTE u postporođajnom periodu, potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od VTE (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

KOK mogu da utiču na dojenje, jer mogu da smanje količinu i promene sastav majčinog mleka. Prema tome, upotreba KOK se generalno ne preporučuje dok majka potpuno ne prestane da doji. Može se desiti da se male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita izlučuju sa mlekom tokom uzimanja KOK. Ove količine mogu da utiču na dete.

Plodnost

Lek DAYLETTE je indikovao za sprečavanje trudnoće. Za dodatne informacije o obnavljanju plodnosti, videti odeljak 5.1.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju tableta DAYLETTE na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Kod žena koje uzimaju KOK nije uočen uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Za ozbiljna neželjena dejstva koja se mogu javiti kod žena koje uzimaju KOK videti takođe odeljak 4.4. Sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom upotrebe drospirenona/ etinilestradiola.

U tabeli u nastavku prikazane su neželjene reakcije prema MedDRA klasi sistema organa. Učestalosti se zasnivaju na podacima iz kliničkih ispitivanja. Najprikladniji MedDRA termin korišćen je da opiše određenu reakciju i njene sinonime i povezana stanja.

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih reakcija			
	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija, Trombocitemija	

Poremećaji imunskog sistema			Alergijska reakcija	Preosetljivost, Pogoršanje simptoma naslednog stečenog angioedema ili
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaj	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Povećani apetit, Anoreksija, Hiperkalemija, Hiponatremija	
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna labilnost	Depresija, Nervoza, Pospanost	Anorgazmija, Insomnia	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica, Parestezija	Vertigo, Tremor	
Poremećaji oka			Konjunktivitis, Suvoća oka, Poremećaj oka	
Kardiološki poremećaji			Tahikardija	
Vaskularni poremećaji		Migrena, Varikozne vene, Hipertenzija	Venska tromboembolija (VTE), Arterijska tromboembolija (ATE) Flebitis, Vaskularni poremećaj, Epistaksa, Sinkopa	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Bol u abdomenu, Povraćanje, Dispepsija, Nadimanje, Gastritis, Dijareja	Uvećanje abdomena, Gastrointestinalni poremećaj, Osećaj punoće u stomaku, Hiatus hernia, Oralna kandidijaza, Zatvor, Suva usta	
Hepatobilijarni poremećaji			Bilijarni bol, Holecistitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Akne, Pruritus, Osip	Hloazma, Ekcem, Alopecija, Akneiformni dermatitis, Suva koža, <i>Erythema nodosum</i> , Hypertrichoza,	<i>Erythema multiforme</i>

			Poremećaj kože, Strije na koži, Kontaktni dermatitis, Fotosenzitivni dermatitis, Noduli na koži	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima, Bol u ekstremitetima, Grčevi u mišićima		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol u grudima, Metroragija*, Amenoreja	Vaginalna kandidijaza, Bol u karlici, Uvećanje grudi, Fibrocistične dojke, Krvarenje iz uterusa/vagine*, Genitalni sekret, Crvenilo, Vaginitis, Poremećaj menstruacije, Dismenoreja, Hipomenoreja, Menoragija, Suvoća vagine, Sumnjiv razmaz po Papanikolau, Smanjen libido	Dispareunija, Vulvovaginitis, Postkoitalno krvarenje, Obustavno krvarenje, Cista u dojci, Hiperplazija dojki, Neoplazma dojki, Cervikalni polip, Atrofija endometrijuma, Cista na jajniku, Uvećanje uterusa	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija, Pojačano znojenje, Edem (Generalizovan edem, Periferni edem, Edem lica)	Osećaj slabosti	
Ispitivanja		Povećanje telesne mase	Smanjenje telesne mase	

*Neredovno krvarenje obično slabi tokom kontinuirane upotrebe.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kod žena koje koriste KHK uočen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, što je detaljnije opisano u odeljku 4.4.

Sledeći ozbiljni neželjeni događaji su prijavljeni kod žena koje uzimaju KOK, i opisani su u odeljku 4.4
Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka:

- Venski tromboembolijski poremećaji;
- Arterijski tromboembolijski poremećaji;
- Hipertenzija;
- Tumori jetre;

- Pojava ili pogoršanje stanja čija veza sa primenom KOK nije sa sigurnošću potvrđena: *Chron*-ova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom materice, porfirija, sistemski *lupus erythematosus*, gestacioni herpes, Sidenhamova horeja, hemolitički uremijski sindrom, holestatska žutica;
- Hloazma;
- Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtevati prekid korišćenja KOK sve dok se markeri funkcije jetre ne vrate na normalne vrednosti;
- Egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome naslednog ili stečenog angioedema.

Učestalost dijagnostikovanja karcinoma dojke je neznatno povećana kod žena koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive. Budući da je karcinom dojke kod žena mlađih od 40 godina redak, ovaj povećani broj obolelih je mali u odnosu na sveukupni rizik oboljevanja od karcinoma dojke. Uzročna povezanost sa primenom KOK nije poznata. Za dodatne informacije, videti odeljke 4.3. i 4.4.

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspeh kontracepcije mogu biti posledica interakcije drugih lekova (induktora enzima) sa oralnim kontraceptivima (videti odeljak 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada nema iskustva vezano za predoziranje kombinacijom drospirenon/etinilestradiol. Na osnovu opšteg iskustva sa kombinovanim oralnim kontraceptivima, simptomi koji bi se mogli javiti u slučaju predoziranja aktivnim tabletama su: mučnina, povraćanje i obustavno krvarenje. Obustavno krvarenje se može javiti čak i kod devojaka pre menarhe, ukoliko slučajno uzmu ovaj lek. Nema antidota i dalja terapija treba da bude simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormonski kontraceptivi za sistemsku primenu; gestageni i estrogene, fiksne kombinacije

ATC šifra: G03AA12

Pearl indeks za neuspeh metode: 0,41 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 0,85).

Ukupni *Pearl* indeks (neuspeh metode + neuspeh pacijenta): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95%, obostrano: 1,30).

Kontraceptivno dejstvo drospirenon/etinilestradiol se zasniva na interakciji raznih faktora, od kojih se najznačajnijim smatraju inhibicija ovulacije i promene endometrijuma.

U studiji inhibicije ovulacije koja je trajala 3 ciklusa i koja je poredila 24-dnevni i 21-dnevni režim primene kombinacije 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola, 24-dnevni režim bio je povezan sa većom supresijom razvoja folikula. Nakon namerno izazvanih grešaka u doziranju tokom trećeg ciklusa primene, veći procenat žena na 21-dnevnom režimu ispoljio je aktivnost jajnika, uključujući pojavu ovulacija, u poređenju sa ženama na 24-dnevnom režimu. Aktivnost jajnika vratila se na preterapijske nivoe tokom post-terapijskog ciklusa kod 91,8% žena koje su bile na 24-dnevnom režimu.

Lek DAYLETTE je kombinovani oralni kontraceptiv sa etinilestradiolom i progestagenom drospirenonom. Pri terapijskoj dozi, drospirenon takođe ima antiandrogene i blage antimineralokortikoidne osobine. On nema estrogenu, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. To drospirenonu daje farmakološki profil koji blisko oponaša prirodni hormon progesteron.

Kliničke studije ukazuju da blage antimineralokortikoidne osobine kombinacije drospirenon/etinilestradiol rezultiraju blagim antimineralokortikoidnim dejstvom.

Sprovedene su dve multicentrične, dvostruko slepe, randomizirane, placebo kontrolisane studije radi procene efikasnosti i bezbednosti kombinacije drospirenon/etinilestradiol kod žena sa umerenim *acne vulgaris*.

Nakon šest meseci terapije, u poređenju sa placebo, kombinacija drospirenon/etinilestradiol je pokazala statistički značajno veće smanjenje od 15,6% (49,3% prema 33,7%) za inflamatorne lezije, 18,5% (40,6% prema 22,1%) za neinflamatorne lezije i 16,5% (44,6% prema 28,1%) za ukupan broj lezija. Pored toga, veći procenat ispitanica, 11,8% (18,6% prema 6,8%) je dao ocenu „čisto” ili „skoro čisto” na „Investigator's Static Global Assessment” (ISGA) skali.

5.2. Farmakokinetički podaci

Drospirenon

Resorpcija

Nakon oralne upotrebe drospirenon se brzo i gotovo potpuno resorbuje. Maksimalna koncentracija aktivne supstance u serumu od oko 38 nanograma/mL dostiže se 1-2 sata posle oralne upotrebe jedne tablete. Bioraspoloživost je između 76 i 85%. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost drospirenona.

Distribucija

Posle oralne upotrebe, koncentracije drospirenona u serumu se smanjuju sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 31 sata. Drospirenon se vezuje za albumin u serumu, a ne vezuje se za globulin koji vezuje polne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) ili globulin koji vezuje kortikoide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG). Samo 3-5% ukupne koncentracije aktivne supstance u serumu prisutno je u obliku slobodnog steroida. Povećanje SHBG izazvano etinilestradiolom ne utiče na vezivanje drospirenona za proteine u serumu. Srednja vrednost prividnog volumena distribucije drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ L/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se u velikoj meri metaboliše posle oralne upotrebe. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, koja nastaje otvaranjem laktonskog prstena i 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom i posledičnom sulfatacijom. Drospirenon je takođe podložan oksidativnom metabolizmu, koji je katalizovan enzimom CYP3A4.

In vitro, drospirenon je sposoban da slabo do umereno inhibira enzime citohroma P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u serumu je $1,5 \pm 0,2$ mL/min/kg.

Drospirenon se u neizmenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izučuju se fecesom i urinom u odnosu od oko 1,2 do 1,4. Poluvreme eliminacije metabolita urinom i fecesom je oko 40 sata.

Stanja ravnoteže

Tokom ciklusa uzimanja leka, maksimalna koncentracija u stanju ravnoteže drospirenona u serumu od oko 70 nanograma/mL i postižu se približno nakon 8 dana terapije. Kao posledica odnosa terminalnog poluvremena eliminacije i intervala doziranja, dolazi do kumulacije drospirenona u serumu sa faktorom od oko 3.

Posebne populacije

Uticaj oštećenja funkcije bubrega

Koncentracije drospirenona u serumu u stanju ravnoteže kod žena sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina CL_{cr}, 50-80 mL/min) bili su uporedivi sa onim kod žena sa očuvanom funkcijom bubrega. Koncentracije drospirenona u serumu bili su u proseku 37% veće kod žena sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr}, 30-50 mL/min) u poređenju sa onim kod žena sa očuvanom funkcijom bubrega. Terapiju drospirenonom su dobro podnosile žene sa blagim i umereno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Terapija drospirenonom nije pokazala nikakav klinički značajan uticaj na koncentraciju kalijuma u serumu.

Uticaj oštećenja funkcije jetre

U studiji sa jednokratnom dozom leka, oralni klirens (CL/F) je bio smanjen približno 50% kod žena dobrovoljaca sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa onima koje su imale očuvanu funkciju jetre. Uočeno smanjenje klirensa drospirenona kod žena dobrovoljaca sa umerenim oštećenjem funkcije jetre nije dovelo do uočljivih razlika u koncentracijama kalijuma. Čak i u prisustvu dijabetesa i istovremene terapije spironolaktonom (dva faktora koja mogu pacijenta da predisponiraju za hiperkalemiju), nije primećeno povećanje koncentracija kalijuma u serumu iznad gornje granice referentnih vrednosti. Može se zaključiti da drospirenon dobro podnose pacijentkinje sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh B*).

Etničke grupe

Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između žena japanskog porekla i bele rase.

Etinilestradiol

Resorpcija

Etinilestradiol se brzo i u potpunosti resorbuje posle oralne upotrebe. Maksimalna koncentracija u serumu od oko 33 pikograma/mL dostiže se 1-2 sata nakon oralne upotrebe. Apsolutna bioraspoloživost je posledica presistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska kroz jetru i iznosi približno 60%. Istovremeno uzimanje hrane smanjilo je bioraspoloživost etinilestradiola kod oko 25% ispitanica dok kod ostalih nisu zabeležene ove promene.

Distribucija

Koncentracija etinilestradiola u serumu se smanjuju u dve faze. Terminalnu fazu dispozicije karakteriše poluvreme eliminacije od približno 24 sata. Etinilestradiol se u velikom procentu, ali nespecifično vezuje za albumine u serumu (približno 98,5%) i uzrokuje povećanje koncentracije globulina koji vezuje polne hormone (SHBG) i kortikosteroid-vezujućeg globulina (CBG) u serumu. Određen je prividni volumen distribucije od oko 5 L/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol u obimnoj meri podleže metabolizmu prvog prolaza u sluzokožu tankog creva i jetri. Etinilestradiol se primarno metaboliše aromatičnom hidroksilacijom, ali se stvaraju različiti hidroksilovani i metilovani metaboliti, koji su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati sa glukuronidima i sulfatima. Metabolički klirens etinilestradiola je oko 5 mL/min/kg.

In vitro, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u neizmenjenom obliku u značajnijoj meri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem urina i žuči u odnosu 4:6. Poluvreme eliminacije metabolita je oko 1 dan.

Postizanje stanja ravnoteže

Uslovi stanja ravnoteže postižu se tokom druge polovine terapijskog ciklusa i vrednosti etinilestradiola u serumu akumuliraju se za faktor od 2,0 do 2,3.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod laboratorijskih životinja, dejstva drospirenona i etinilestradiola ograničena su na ona koja su povezana sa poznatim farmakološkim dejstvom. Naročito su studije reproduktivne toksičnosti pokazale embriotoksična i fetotoksična dejstva na životinje za koja se smatra da su suspecifična za vrstu. Pri izloženosti većoj od one kod žena koje uzimaju kombinaciju drospirenon/etinilestradiol, uticaj na polnu diferencijaciju primećen je kod fetusa pacova, ali ne i kod majmuna. U studijama procene rizika po životnu sredinu, pokazano je da etinilestradiol i drospirenon, potencijalno mogu da predstavljaju rizik po vodenu sredinu (videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro (aktivne) tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Skrob, kukuruzni preželatinizovan;
Makrogol polivinilalkohol kopolimer;
Magnezijum-stearat.

Film omotač (aktivne) tablete Opadry II White 85G18490:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Makrogol 3350;
Soja lecitin.

Jezgro (placebo) tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, bezvodna;
Skrob, kukuruzni preželatinizovani;
Magnezijum-stearat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film omotač (placebo) tablete Opadry II 85F21389 Green:

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3350;
Talk;
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132);
Quinoline Yellow Aluminium Lake (E104);
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172);
Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

DAYLETTE tablete su upakovane u bezbojni, providni PVC/PE/PVDC-Alu blister.

U složivoj kartonskoj kutiji nalazi se blister sa 28 film tableta (24 film tablete koje sadrže aktivne supstance i 4 placebo film tablete).

Unutar kutije se nalazi kartonska futrola u koju se stavlja blister koji pacijentkinja koristi.

Kartonska futrola sa blisterom se mora čuvati u kartonskoj kutiji.

Pored toga, u svakoj kutiji se nalaze Uputstvo za lek i nalepnice sa danima u nedelji.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT, Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003647498 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.03.2015.

Datum obnove dozvole: 28.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.