

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palandra, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg drospirenonu (*Drospirenonum*) i 0,03 mg etynyloestradiolu (*Ethinylestradiolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 46 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnożółta, okrągła tabletki o wypukłych powierzchniach, z wytłoczonymi po jednej stronie literami DO, wpisanymi w sześciokąt regularny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Palandra powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Palandra, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak stosować produkt Palandra

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na opakowaniu, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy zaczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Palandra

- Jeżeli w ostatnim miesiącu pacjentka nie stosowała żadnych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

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

- Zmiana ze złożonego produktu antykoncepcyjnego (doustny złożony produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Palandra w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne (poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego), jednak nie później niż w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach stosowania poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu leczniczego Palandra zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletki, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. intrauterine system – IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu leczniczego Palandra w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w chwili, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). We wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Palandra.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21. do 28. dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących wskazówek na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu upłynęło od zakończenia przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki zachowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych produktów antykoncepcyjnych. Jednak jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na krótki okres przed rozpoczęciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Następnego dnia po zażyciu ostatniej tabletki z opakowania należy przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania – oznacza to, że trzeba pominąć przerwę w przyjmowaniu tabletek z 2 kolejnych opakowań. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego na 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie zacząć nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpiły wymioty, należy jak najszybciej zażyć kolejną (dodatkową) tabletkę. Dodatkowa tabletkę powinna zostać przyjęta przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (-e) tabletkę (-i) z nowego opakowania.

Jak przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć przerwę i bezpośrednio przystąpić do stosowania tabletek Palandra z kolejnego opakowania. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Palandra.

Kobietom, które zamierzają przesunąć krwawienie z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższej przerwy w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którakolwiek z podanych chorób wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienionych w punkcie 6.1).
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)

- Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia złośliwych nowotworów zależnych od steroidowych hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Palandra.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Palandra.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwwzakrzepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat**

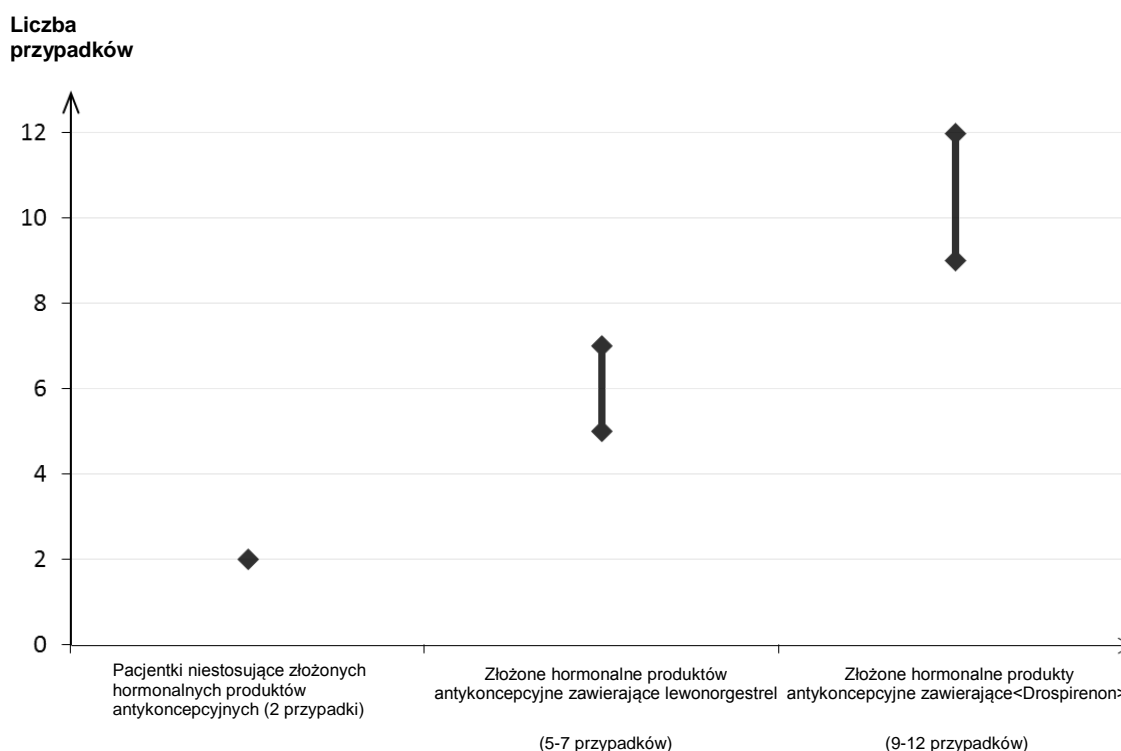
lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Palandra może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu upewnienia się, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Palandra, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Palandra jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakkolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Palandra nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żyłą chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Palandra jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagle zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagle trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagle splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagle zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagle, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (powyżej 5 lat) może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (*Relative Risk*, RR=1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nie stosowały tych produktów leczniczych.

U pacjentek stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz – z jeszcze mniejszą częstotliwością – złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

- Inne stany

Zawarty w produkcie Palandra progestagen – drospirenon jest antagonistą aldosteronu, wykazującym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednakże w badaniu klinicznym podczas stosowania drospirenonu, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u stosujących równocześnie inne produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, dochodziło do niewielkiego, nieistotnego zwiększenia stężenia potasu w osoczu w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego, zaleca się sprawdzać stężenie potasu w osoczu w trakcie pierwszego cyklu stosowania u pacjentek z niewydolnością nerek i wyjściowym stężeniem potasu w osoczu sięgającym górnej granicy normy, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów oszczędzających potas (patrz także punkt 4.5).

U kobiet z hipertrójglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertrójglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano istotny klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie przebytej ciąży bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność na insulinę tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu terapii cukrzycy u osób otrzymujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradolu). Tym niemniej należy starannie monitorować stan pacjentek chorujących na cukrzycę, szczególnie na początku stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki pogorszenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Każda tabletkę produktu leczniczego zawiera 46 mg laktozy. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Palandra należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Palandra w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne produkty antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innym chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku, np. pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit podczas stosowania tabletek (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około 3 cykli.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne krwawienia, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Palandra

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności działania antykoncepcyjnego.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży. Następujące interakcje opisywano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.: barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarmamazepina, topiramata oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę)/etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Interakcje produktu leczniczego Palandra z innymi produktami leczniczymi

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek przyjmujących omeprazol, symwastatynę lub midazolam jako substraty markerowe stwierdzono, że klinicznie istotny wpływ drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów (ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek, które nie mają niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem leczniczym Palandra oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w osoczu. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (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 zwiększa aktywność reninową osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększa stężenie aldosteronu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Palandra nie jest wskazany u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Palandra, należy bezzwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani działania teratogennego na skutek nieumyślnego stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych podczas ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie dostarcza dowodów na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Palandra u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, aby potwierdzić ujemny wpływ produktu leczniczego na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Podejmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Palandra należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu. Dlatego na ogół nie zaleca się ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych substancji antykoncepcyjnych i (lub) ich

metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.6 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.7 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wymieniono również w punkcie 4.4.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często $\geq 1/100$ to $<1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ to $<1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, Astma
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Wzrost libido, Spadek libido	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy,		
Zaburzenia ucha i błędnika			Upośledzenie słuchu
Zaburzenia naczyniowe	Migrena	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik, Wyprysk, Świąd, Łysienie	Rumień guzowaty, Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia miesiączkowania, Krwawienia śródcykliczne, Ból piersi, Tkliwość piersi, Obfite upławy białe, Kandydoza pochwy	Powiększenie piersi, Zapalenie pochwy	Wydzielina z piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zatrzymanie płynów, Wzrost masy ciała, Spadek masy ciała	

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- brak decydujących danych dotyczących związku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z wywołaniem lub pogorszeniem: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, endometriozy, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznikowego, żółtaczki cholestazy;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogenego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet, które nie przekroczyły 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5).

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 Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.8 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Palandra. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum zatem należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, produkty złożone o stałej dawce;
Drospirenon i estrogen

Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09 (górną dwustronną 95% granicą przedziału ufności: 0,32).

Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,57 (górną dwustronną 95% granicą przedziału ufności: 0,90).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Palandra jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt leczniczy Palandra jest złożonym doustnym produktem antykoncepcyjnym, zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie antyandrogenne oraz niewielkie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwglukokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą wskazywać na istnienie niewielkiego efektu przeciwmineralokortykosteroidowego produktu leczniczego Palandra wywołanego przez właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w osoczu wynoszące 38 ng/ml zostaje osiągnięte po około 1 do 2 godz. od zażycia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu zmniejsza się, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godz. Drospirenon wiąże się z albuminami, nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Jedynie 3 do 5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w osoczu występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie 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 podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenon, uzyskiwany poprzez redukcję i następnie sulfatację. In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Klirens drospirenonu w osoczu wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane ze stolcem i moczem w stosunku około 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz stolcem wynosi około 40 godz.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dobach stosowania. Stężenie drospirenonu w osoczu charakteryzuje się akumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako konsekwencja współczynnika końcowego okresu półtrwania oraz odstępów pomiędzy dawkowaniem.

Charakterystyka poszczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie drospirenonu w osoczu w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} = 50-80$ ml/min) było porównywalne ze stężeniami u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w osoczu kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w osoczu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po jednorazowym podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w osoczu. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w osoczu powyżej górnej granicy normy. Dlatego można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradolu pomiędzy kobietami kaukaskimi i pochodzącymi z Japonii.

- Etynyloestradol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynylestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 100 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Etynyloestradol przechodzi ekstensywnie efekt pierwszego przejścia, co pokazuje wielkie zróżnicowanie osobnicze wartości tego parametru w populacji. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg i podlega wiązaniu do białek osocza w około 98%. Etynyloestradol indukuje syntezę wątrobową SHBG i CBG. Przy stosowaniu dawki 30 µg etynyloestradolu następuje zwiększenie stężenia SHBG w osoczu z 70 do około 350 nmol/l. Etynyloestradol w niewielkich ilościach przenika do mleka matki (0,02% dawki).

Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i wątrobie.

Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Wydalenie

Etynyloestradiol w postaci niezmienionej nie jest wydalany w znaczącej ilości. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dobę. Okres półtrwania eliminacji wynosi 20 godzin.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego; kumulacja etynyloestradiolu w osoczu charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 1,4 do 2,1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane efekty farmakologiczne. W analizie toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono, że działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie leczniczym Palandra odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów. Tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
skrobia żelowana, kukurydziana
powidon K 25
magnezu stearynian

otoczka:

hypromeloza
makrogol 6000
talk
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

21 tabletek

63 tabletki w 3 blistrach po 21 tabletek

126 tabletek w 6 blistrach po 21 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlin, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń)

17445

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16.11.2010.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.07.2015